

Обзоры

Александрова О.В., Афанасьева А.Д., Рагино Ю.И.

Влияние природно-климатических факторов на людей, проживающих в различных климатических условиях 6

Зайцев Д.В., Трухачева Е.С., Давидович Н.В., Кукалевская Н.Н.

Вклад микробиома кишечника в развитие аденокарциномы протоков поджелудочной железы 19

Криштон В.В., Лобанова М.И., Глушаков Р.И., Семенов А.А., Овчинников Д.В., Анисин А.В.

Клетки пуповины и пуповинной крови, перспективные для биобанкирования: систематический обзор 30

Мухомедзянов А.В., Маслов Л.Н., Попов С.В., Слудневская А.С., Кан А.С., Нарыжная Н.В.

Кардиопротекторный эффект пептидных и непептидных агонистов опиоидных рецепторов при реперфузии сердца: возможность клинического применения экспериментальных данных 41

Оригинальные исследования

Анатомия

Баландин А.А., Чудинов О.А., Баландина И.А.

Сравнительная морфотопометрическая характеристика T₁- и T₁₂-позвонков человека в первом периоде зрелого возраста и в пожилом возрасте 57

Калмин О.В., Горячева Е.В.

Морфометрические параметры суставной щели височно-нижнечелюстного сустава у взрослых людей 64

Лозинский А.С.

Топографическая анатомия печени детей и подростков по данным прижизненной визуализации 70

Медико-биологические науки

Горбунов Н.С., Кобер К.В., Каспаров Э.В., Ростовцев С.И., Горбунов Д.Н., Лебедева Д.Н., Никишаев Б.Ю.

Трехмерные модели плечевого сплетения как основа дополненной реальности и искусственных трансплантатов 80

Земко В.Ю., Окулич В.К.

Влияние микробиологических особенностей инфекций, вызванных *Klebsiella pneumoniae*, на антибиотикорезистентность и тяжесть инфекционного процесса 88

Карпов М.А., Надеев А.П., Шкурупий В.А., Бгатова Н.П., Басова А.В., Волчек М.А., Волчек А.В.

Исследование морфофункционального статуса макрофагов в спайках брюшной полости у крыс и при воздействии окисленным декстраном 94

Мурзина Е.В., Федорос Е.И., Ермакова Е.Д., Аксенова Н.В., Воробейчиков Е.В., Симбирцев А.С., Софронов Г.А.

Влияние биотехнологических противолучевых препаратов на противоопухолевый эффект экспериментальной лучевой терапии 102

Рябова Ю.В., Каримов Д.О., Репина Э.Ф., Якупова Т.Г., Хуснутдинова Н.Ю., Смолянкин Д.А.

Изучение зависимости «доза – ответ» при моделировании острого токсического гепатита *in vivo* как основа для поиска новых коррекционных стратегий 113

Суббота В.С., Бибик Е.Ю., Кривоколыско С.Г.

Доклиническое изучение тимоаналептического эффекта фурированных дигидропиридин-2-тиолов производных альфа-цианотиоацетамида в тесте галоперидоловой катаlepsии. Рандомизированное контролируемое исследование 124

Хоружая А.Н., Кулиговский Д.В., Васильев Ю.А.

Влияние метаданных компьютерно-томографических исследований головного мозга на производительность работы сервисов искусственного интеллекта: пилотное исследование 132

Reviews

Aleksandrova O.V., Afanaseva A.D., Ragino Yu.I.

The influence of natural and climatic factors on people living under different climatic conditions 6

Zaitsev D.V., Trukhacheva E.S., Davidovich N.V., Kukalevskaya N.N.

Contribution of gut microbiome to pancreatic ductal adenocarcinoma development 19

Chrishtop V.V., Lobanova M.I., Glushakov R.I., Semenov A.A., Ovchinnikov D.V., Anisin A.V.

Umbilical cord and cord blood cells promising for biobanking 30

Mukhomedzyanov A.V., Maslov L.N., Popov S.V., Slidnevskaya A.S., Kan A.S., Naryzhnaya N.V.

Cardioprotective effect of peptide and non-peptide opioid receptor agonists in cardiac reperfusion: potential clinical application of experimental data 41

Research articles

Anatomy

Balandin A.A., Chudinov O.A., Balandina I.A.

Comparative morpho-topometric characteristics of human T_I and T_{VI} vertebrae in the first period of adulthood and old age 57

Kalmin O.V., Goryacheva E.V.

Morphometric parameters of the joint space of the temporomandibular joint in adults 64

Lozinskiy A.S.

Topographic anatomy of the liver of children and adolescents according to intravital imaging 70

Biomedical sciences

Gorbunov N.S., Kober K.V., Kasparov E.V., Rostovtsev S.I., Gorbunov D.N., Lebedeva D.N., Nikishaev B.Yu.

Three-dimensional models of the brachial plexus as the basis of augmented reality and artificial transplants 80

Zemko V.Yu., Okulich V.K.

Influence of microbiological characteristics of infections caused by *Klebsiella pneumoniae* on antibiotic resistance and severity of the infection process 88

Karpov M.A., Nadeev A.P., Shkurupiy V.A., Bgatova N.P., Basova A.V., Volchek M.A., Volchek A.V.

Investigation of the morphofunctional status of macrophages in abdominal adhesions in rats and on exposure to oxidized dextran 94

Murzina E.V., Fedoros E.I., Ermakova E.D., Aksenova N.V., Vorobeychikov E.V., Simbirtsev A.S., Sofronov G.A.

The influence of the impact of biotechnological radioprotective drugs on the antitumor effect of experimental radiation therapy 102

Ryabova Yu.V., Karimov D.O., Repina E.F., Yakupova T.G., Khusnutdinova N.Yu., Smolyankin D.A.

Dose – response relationship in the modeling acute toxic hepatitis *in vivo* as a basis for identifying new correction strategies 113

Subbota V.S., Bibik E. Yu., Krivokolysko S.G.

Preclinical study of the thymoanaleptic effect of furlated dihydropyridine-2-thiol derivatives of alpha-cyanothioacetamide in a haloperidol catalepsy test 124

Khoruzhaya A.N., Kuligovskiy D.V., Vasilev Yu.A.

The impact of brain computed tomography metadata on the performance of diagnostic artificial intelligence services: a pilot study 132

Клиническая медицина

Бударова К.В., Шмаков А.Н., Яковлева Ю.В.

Объективизация выбора режима трансфузии альбумина у новорожденных при проведении интенсивной терапии 142

Исаева Н.В., Зорина Н.А., Назарова Е.Л., Попонина Е.А., Шерстнев Ф.С.

Анализ влияния характеристик аутотрансплантата на восстановление показателей гемограммы и потребность в гемотрансфузиях у онкогематологических больных 151

Лебедев С.С., Багателья З.А., Титов К.С., Греков Д.Н., Платонова А.Г., Трушин А.Ю., Тур И.В.

Комбинированная таргетная терапия (дабрафениб и траметиниб) в лечении метастатического *BRAF*^{V600E}-позитивного анапластического рака щитовидной железы: клинические случаи 158

Клинический случай

Аверьянова Л.А., Баулин А.А., Баулина О.А., Баулин В.А., Липатова Д.Д.

Польза применения дифференциально-диагностического алгоритма в практике хирурга на примере псевдомембранозного колита 165

Ткач В.В., Сулима А.Н., Ткач А.В.

Ранняя диагностика и лечение синдрома Гайе – Вернике у беременной (случай из клинической практики) 172

Профилактическая медицина

Банин И.Н., Черкасов С.Н., Коновалов О.Е., Пак В.И., Горбунов А.Л.

Информированность пациентов с болезнями органов пищеварения о методах лечения и выборе лекарственных препаратов 178

Каюмова М.М., Гафаров В.В., Бессонова М.И., Акимов А.М., Лебедев Е.В., Новосёлов А.В., Гакова Е.И., Акимова Е.В.

Семейный статус мужчин, работающих в режиме экспедиционной вахты в условиях Арктики, ассоциации с самооценкой здоровья 184

Носов А.Е., Устинова О.Ю.

Особенности жесткости артерий у детей дошкольного возраста 192

Clinical medicine

Budarova K.V., Shmakov A.N., Yakovleva Yu.V.

Objectification of choosing albumin transfusion regimen in newborns during intensive care 142

Isaeva N.V., Zorina N.A., Nazarova E.L., Poponina E.A., Sherstnev F.S.

Analysis of the effect of autograft characteristics on the restoration of hemogram parameters and the need for hemotransfusions in oncohematological patients 151

Lebedev S.S., Bagateliya Z.A., Titov K.S., Grekov D.N., Platonova A.G., Trushin A.Yu., Tur I.V.

Combined target therapy (dabrafenib and trametinib) in the treatment of metastatic *BRAF*^{V600E}-positive anaplastic thyroid cancer: clinical cases 158

Clinical case

Averyanova L.A., Baulin A.A., Baulina O.A., Baulin V.A., Lipatova D.D.

The benefits of differential diagnostic algorithm application to the surgical practice through the example of pseudomembranous colitis 165

Tkach V.V., Sulima A.N., Tkach A.V.

Early diagnosis and treatment of Gaye – Wernicke syndrome in a pregnant woman (a case from clinical practice) 172

Preventive medicine

Banin I.N., Cherkasov S.N., Konovalov O.E., Pak V.I., Gorbunov A.L.

Awareness of patients with digestive diseases about treatment methods and choice of drugs 178

Kayumova M.M., Gafarov V.V., Bessonova M.I., Akimov A.M., Lebedev E.V., Novoselov A.V., Gakova E.I., Akimova E.V.

Marital status of men working in expeditionary shift mode in Arctic conditions, associations with health self-assessment 184

Nosov A.E., Ustinova O.Yu.

Features of arterial stiffness in preschool children 192

Влияние природно-климатических факторов на людей, проживающих в различных климатических условиях

О.В. Александрова, А.Д. Афанасьева, Ю.И. Рагино

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

Резюме

В статье представлен обзор литературы, посвященной анализу влияния природно-климатических факторов на организм человека. Проанализировано влияние таких параметров, как температура окружающей среды, включая воздействие жары и холода, а также колебания атмосферного давления и уровня влажности. В ряде исследований продемонстрировано значимое влияние как повышения, так и понижения температуры окружающей среды относительно комфортных показателей, а также установлена корреляция с атмосферным давлением и влажностью. Рассмотрены эффекты данных факторов на функционирование сердечно-сосудистой, дыхательной и нервной систем. Описано воздействие экстремальных погодных условий, при которых адаптационные процессы организма могут быть нарушены, что может приводить к окислительному стрессу, нарушать реологические свойства крови, провоцировать вазоспазм или вазодилатацию (код по МКБ-10 I73.9), а также бронхообструктивный синдром (код по МКБ-10 J44). В зависимости от колебаний относительной влажности и атмосферного давления изменяется ионный состав воздуха, оказывая влияние на организм человека. Природно-климатические факторы могут выступать в качестве триггера для обострения хронических заболеваний. В заключение определяется вектор возможных действий для предотвращения возникновения серьезных последствий для граждан, системы здравоохранения и экономики страны.

Ключевые слова: природно-климатические факторы, адаптация, терморегуляция, болезни органов кровообращения, кардиореспираторная система.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Статья выполнена в рамках бюджетной темы «Формирование когорты населения для изучения механизмов и особенностей жизненного цикла человека в российской популяции», 2025–2027 гг. (FWNR-2025-0001).

Автор для переписки. Александрова О.В., e-mail: olgav_aleks@mail.ru

Для цитирования. Александрова О.В., Афанасьева А.Д., Рагино Ю.И. Влияние природно-климатических факторов на людей, проживающих в различных климатических условиях. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(2):6–18. doi: 10.18699/SSMJ20250201

The influence of natural and climatic factors on people living under different climatic conditions

O.V. Aleksandrova, A.D. Afanaseva, Yu.I. Ragino

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

Abstract

The article presents a review of the literature devoted to the analysis of the influence of natural and climatic factors on the human body. We analyzed the influence of parameters such as ambient temperature, including the effects of heat and cold, as well as fluctuations in atmospheric pressure and humidity levels. A number of studies have demonstrated a significant impact of both increase and decrease in ambient temperature relative to comfort level, and a correlation

with atmospheric pressure and humidity has been established. The effects of these factors on the functioning of the cardiovascular, respiratory and nervous systems were considered. Extreme weather can disrupt the body's adaptive processes, leading to oxidative stress, altered blood rheology, vasospasm or vasodilation, and bronchoconstriction. Depending on fluctuations in relative humidity and atmospheric pressure, the ionic composition of the air may change, affecting the human body. Natural and climatic factors can act as a trigger for the exacerbation of chronic diseases. In conclusion, the vector of possible actions is determined to prevent the occurrence of serious consequences for citizens, the health system, and the economy of the country.

Key words: natural and climatic factors, adaptation, thermoregulation, cardiovascular diseases, cardiorespiratory system.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

Financing. The article is carried out within the framework of the budget topic "Formation of population cohorts to study the mechanisms and features of the human life cycle in the Russian population", 2025–2027 (FWNR-2025-0001).

Correspondence author. Aleksandrova O.V., e-mail: olgav_aleks@mail.ru

Citation. Aleksandrova O.V., Afanaseva A.D., Ragino Yu.I. The influence of natural and climatic factors on people living under different climatic conditions. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(2):6–18. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250201

Введение

Человек постоянно испытывает влияние климатических факторов. В ответ на воздействие различных температурных режимов могут возникать как положительные, так и отрицательные реакции организма. Немаловажным аспектом является место проживания человека, которое, в свою очередь, определяется климатическим поясом. На территории Российской Федерации климатические зоны располагаются в направлении с севера на юг в следующей последовательности: арктическая, субарктическая, умеренная и частично субтропическая. Арктический пояс расположен в самой северной части страны и граничит с областью арктических пустынь. В этой зоне господствуют холодные арктические воздушные массы, которые создают область высокого атмосферного давления. Климат в данном регионе крайне суров и местами малоприспособлен для жизни. Субарктический климатический пояс представляет собой промежуточную зону между арктическим и умеренным поясами. В течение года здесь происходит чередование воздушных масс, характерных для арктических и умеренных широт. Зимы в этом регионе отличаются низкими температурами окружающей среды и малым количеством снега, в то время как лето характеризуется прохладной и часто ветреной погодой.

Умеренный климатический пояс занимает обширную территорию страны. Здесь преобладают воздушные массы умеренных широт, и климатические условия меняются в зависимости от направления движения: с севера на юг температура и сухость воздуха увеличиваются, а с запада на восток годовое количество осадков уменьшается. По мере продвижения с севера на юг формируются различные зональные типы климата:

различаются различные зональные типы климата: тайги, смешанных лесов, лесостепей и степей, полупустынь умеренного пояса, а также муссонный климат смешанных лесов Дальнего Востока. Субтропический пояс отличается изменчивостью воздушных масс в зависимости от сезона: в зимний период здесь царит теплая и влажная погода с положительными температурами, лето же, напротив, характеризуется жаркой и сухой погодой. В рамках субтропического климатического пояса можно выделить два подтипа: сухие и влажные субтропики [1]. Помимо этого в рассматриваемых климатических поясах эпизодически могут происходить экстраординарные явления, такие как природные катаклизмы. ВОЗ прогнозирует, что в период с 2030 по 2050 г. определенные последствия изменения климата приведут к увеличению смертности примерно на 250 тыс. человек в год [2].

Кроме ущерба, наносимого инфраструктуре, экстремальные погодные условия и стихийные бедствия могут иметь серьезные последствия для здоровья и благополучия людей, а также для системы здравоохранения в целом. Люди могут столкнуться с различными физическими воздействиями, такими как тепловое истощение вследствие аномально жаркой погоды или же обморожения, причиной которых стали экстремально низкие температуры, травмы, полученные во время сильных штормов и землетрясений, а также поражение бронхолегочной системы или иные инфекционные заболевания, вызванные плесневыми грибами и бактериями, размножившимися в результате наводнений и перепадов температур, обострение хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ). В том числе существует риск

долгосрочных последствий для психического здоровья [3–5].

С 1963 по 2012 г. в США зафиксировано 2544 смерти (примерно 50 человек в год), непосредственно вызванных воздействием циклонов. Эти случаи включали в себя утопление в результате наводнений, вызванных штормовым приливом или сильными ливнями, а также имеются данные о физических травмах, полученных в результате падения обломков, переносимых воздушными потоками [6]. В 2022 г., согласно данным, представленным в государственном докладе Министерства РФ по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям (ЧС) и ликвидации последствий стихийных бедствий, в результате ЧС пострадали 235 274 человека, из которых 134 362 (57,1 %) – вследствие природных ЧС, число погибших в результате ЧС составило 199 человек [7].

В будущем прогнозируется сохранение тенденции к увеличению числа обострений ХНИЗ вследствие климатических изменений. Эти перемены будут приводить к дальнейшему загрязнению окружающей среды, обострению ситуации с продовольственным оснащением в мировом масштабе и учащению природных катаклизмов [8, 9].

Механизмы воздействия природно-климатических факторов на организм человека

Температурный фактор

Какие же механизмы задействованы в процессах адаптации нашего организма под влиянием климатических составляющих, таких как колебания температуры (холод или жара), влажности и атмосферного давления? Терморегуляция представляет собой сложный процесс, который осуществляется посредством взаимодействия двух основных механизмов – теплообразования и теплоотдачи, он контролируется нейроэндокринной системой и подразделяется на химическую и физическую терморегуляцию. У человека наблюдается интенсификация теплообразования вследствие повышения скорости метаболизма. Особенно ярко это проявляется, когда температура окружающей среды опускается ниже комфортной. Физическую терморегуляцию можно представить как процесс, в ходе которого организм регулирует отдачу тепла, играющий ключевую роль в поддержании температурного гомеостаза организма, особенно в условиях воздействия повышенных температур окружающей среды [10]. Химическая терморегуляция осуществляется на клеточном уровне в результате окисления белков,

жиров и углеводов. Согласно данным исследования «Глобальное бремя болезней, травм и факторов риска» (GBD), проведенного в 2019 г., холод и жара занимают десятое место в списке основных причин, приводящих к летальному исходу по всему миру [11].

Высокие температуры

Высокие температуры довольно неоднозначно действуют на тело человека. По данным исследования GBD 2019 г., они представляет собой один из наиболее хорошо описанных факторов окружающей среды, влияющих на здоровье человека, на который приходится 11,7 млн потерянных лет здоровой жизни во всем мире [11]. Воздействие увеличения температуры окружающей среды осуществляется через изменения тонуса кровеносных сосудов различного калибра, системы гемостаза, а также характеризуется повышением уровня биомаркеров воспаления [8]. При повышении температуры тела наблюдается рефлекторное сужение легочных сосудов, учащение сердцебиения и снижение артериального давления, что в свою очередь стимулирует дыхательный центр, вызывая поверхностное и учащенное дыхание, таким образом увеличивая теплоотдачу [12]. Этот процесс физиологичен для организма и выступает в качестве защитного механизма от перегрева.

Экстремально высокая температура окружающей среды приводит к усилению потоотделения и потери водной фракции внеклеточной жидкости без потери белка, конечной точкой является развитие дегидратации. Патолофизиологический каскад состоит из следующих звеньев: снижается объем циркулирующей крови и, как следствие, начинает падать артериальное давление (АД), что приводит к нарушению реологических свойств крови (усилению ее вязкости), уменьшается сердечный выброс и начинает страдать микроциркуляторное русло с развитием гипоперфузии и ишемии внутренних органов. Более чувствительны к ишемии головной мозг и почки. Клинически это проявляется в виде неврологической симптоматики и электролитного дисбаланса (потеря калия, натрия и кальция). Недостаток макроэлементов приводит к развитию коронарной патологии в виде аритмий. Вследствие гипоперфузии и нарушения реологических свойств крови возникают ишемия миокарда, тромбоэмболические осложнения и, как следствие, ишемический инсульт [13, 14].

Помимо прямого воздействия высоких температур необходимо также учитывать и косвенное влияние жары, такое как интенсификация распространения инфекционных заболеваний, воз-

никновение засух и пожаров, снижение урожайности и, как следствие, угроза голода.

Низкие температуры

Холод представляет собой один из экстремальных и стрессовых факторов, к которому организм человека вынужден адаптироваться, мобилизуя комплекс биологических систем и инициируя физиологические приспособительные реакции. Подобно высоким температурам, холод может оказывать на организм прямое и косвенное воздействие. Процесс адаптации к низким температурам заключается в изменении регуляции сердечно-сосудистой (ССС) и нервной систем. Механизм действия низких температур реализуется через возбуждение симпатической части автономной нервной системы, рефлекторно ограничивая теплоотдачу и усиливая теплопродукцию, что вызывает повышение мышечного тонуса (дрожь), вазоконстрикцию, и, как следствие, увеличение АД [10]. Изменения происходят и на клеточном уровне в виде усиления гемоконцентрации, тромбоцитоза и эритроцитоза, увеличении содержания общего холестерина и его фракций, а также фибриногена [15–18].

Косвенное влияние низкой температуры сопряжено с ростом инфекционных заболеваний в осенне-зимний период, что может приводить к обострению ХНИЗ, а также с риском обморожений и повышенной вероятностью получения травм из-за падений, вследствие чего возрастает экономический ущерб и повышается нагрузка на здравоохранение [19–22]. В процессе адаптации СССР, дыхательной и нервной систем к воздействию холода в организме происходят метаболические изменения, особенно в органах и тканях, чувствительных к кислороду и глюкозе, таких как головной мозг. Вследствие глюкозного голодания и кислородного дефицита в головном мозге усиливается окислительное фосфорилирование, что может стать причиной гибели нейронов. В результате, процессы старения мозга в северных регионах России протекают более интенсивно, чем в южных [23, 24].

В процессе термогенеза у гомойотермных организмов происходит активация не только мышечных волокон, вызывающих дрожь, но и жировой ткани (ЖТ), в большей степени бурой и бежевой, принимающих участие в обеспечении несократительного термогенеза [25, 26]. Белая ЖТ необходима для аккумуляции и мобилизации энергии в форме триглицеридов [27]. Кроме того, белые подкожные адипоциты, подвергаясь трансдифференцировке, способны преобразовываться в розовые и бежевые адипоциты [26].

ЖТ – неоднородный орган, в организме человека присутствуют разные виды адипоцитов, которые играют ключевые роли в разнообразных физиологических процессах. Бежевые адипоциты локализованы в подкожной белой ЖТ и принимают участие в термогенезе. Желтые адипоциты расположены в костном мозге длинных костей и позвоночника и осуществляют контроль над процессами костного ремоделирования и гемопоэза. Розовые адипоциты формируются в ткани молочной железы в период беременности и лактации при дифференцировке из белой ЖТ, они участвуют в синтезе и секреции грудного молока [26].

Наибольший интерес представляет воздействие низких температур на бурую и бежевую ЖТ. При влиянии холода на организм происходят активация симпатической нервной системы [10], высвобождение норадреналина в бурой и бежевой ЖТ и запускается каскад биохимических реакций, продуктом которых является образование свободных жирных кислот. Жирные кислоты воздействуют на трансмембранный белок UCP-1 (uncoupling protein-1), который локализуется на внутренней мембране митохондрий бурой и бежевой ЖТ, он способствует разобщению окислительного фосфорилирования при уменьшении протонного градиента по обе стороны внутренней мембраны, тем самым активируя процессы термогенеза [28]. Активность и распространенность бурой и бежевой ЖТ существенно снижаются у пожилых людей и людей с ожирением [29].

Атмосферное давление

Вторым по значимости метеорологическим параметром после температуры является атмосферное давление, резкие колебания которого могут вызывать декомпенсацию хронических заболеваний у людей, чувствительных к изменениям погоды, и повышать уровень смертности [30–32]. Его влияние на организм человека следует учитывать в комплексе с прочими метеорологическими параметрами. Необходимо принимать во внимание индивидуальную чувствительность к изменениям атмосферного давления в зависимости от времени года [33]. Оптимальным считается давление, равное 760 мм рт. ст., но следует ориентироваться и на регион. Для каждого места в зависимости от рельефного фактора, температурного режима, влажности и сезона данный показатель будет разниться.

Пониженное атмосферное давление – сравнительно редкое явление, которое обычно встречается в экваториальной зоне и умеренных широтах, где преобладает влажный климат. В то же время повышенное атмосферное давление характерно для тропических и полярных широт, а так-

же для Арктики и Антарктики, где господствует сухой климат [1]. Резкое снижение атмосферного давления встречается не так часто в повседневной жизни, и его влияние на сердечно-сосудистые заболевания не столь очевидно. Как правило, это можно наблюдать при подъеме на значительные высоты, например, в высокогорных регионах или во время авиаперелетов [32]. Симптомокомплекс, возникающий при резком снижении атмосферного давления, у людей, не адаптированных к проживанию в данных регионах, носит название «высотной болезни» и может проявляться кислородным голоданием: уменьшение парциального давления вдыхаемого воздуха приводит к неспособности адаптивных механизмов, призванных компенсировать воздействие гипоксического фактора, и происходит значительное снижение уровня насыщения кислородом жизненно важных органов. Проявляется это в виде накопления недоокисленных продуктов распада, которые обладают вазодилатирующим эффектом, что приводит к снижению АД и развитию тахикардии, дыхание становится более глубоким и частым, также происходит нарушение транспортной функции кардиореспираторной системы и, в конечном итоге, – структурное повреждение клеток и тканей, а в тяжелых случаях – отек легких [32, 34, 35]. Незначительные колебания атмосферного давления в сторону уменьшения также могут оказывать воздействие, подобное кислородному голоданию, но с кратковременным эффектом, а также влияние на кардиореспираторную систему, аналогичное тому, которое возникает при резком снижении атмосферного давления.

Повышение атмосферного давления встречается чаще, и его воздействие на организм, в частности на ССС, выражается более явно. Так, оно проявляется при длительном пребывании в замкнутых пространствах на большой глубине, приводя к накоплению газов воздуха (главным образом азота и кислорода) в тканях и крови. Причем опасно не столько воздействие, сколько дальнейшее снижение атмосферного давления, которое вызывает в организме изменения, характерные для десатурации, когда накопившийся в крови и тканях газ, буквально «вспенивается», и клетки организма начинают испытывать энергетический голод. Вследствие невозможности элиминировать газ из организма он становится причиной возникновения газовой эмболии [36].

Кратковременно влияние повышенного атмосферного давления может вызывать активацию симпатической нервной системы, что в свою очередь приводит к спастической вазоконстрикции, эритроцитозу и нарушению реологических свойств крови, а также повышению АД [30, 31].

Влажность воздуха

Третьим аспектом, который мы рассматриваем в нашей статье, является влажность, которая может быть абсолютной и относительной. Для человека имеет значение относительная влажность воздуха, которая представляет собой более привычную и удобную для восприятия характеристику, отражающую концентрацию водяного пара в атмосфере и измеряемую в процентах. Чем больше водяного пара находится в воздухе, тем более влажным он считается [37]. Концепция влажности должна быть рассмотрена с учетом температурного режима и климатического пояса. Так, при равном количестве водяного пара в воздухе при низких температурах она будет больше, чем при высоких. Согласно ГОСТ 30494-2011, оптимальным и комфортным для человека является показатель влажности воздуха в холодное время года в диапазоне от 30 до 45 %, в теплый период – от 30 до 60 %. В условиях высокой температуры повышенная влажность препятствует процессу теплоотдачи, поскольку испарение пота с поверхности тела затрудняется. Это может привести к перегреву организма и возникновению «теплого удара», нарушая тем самым механизмы гомеостаза. В условиях низких температур повышенная влажность, напротив, может стать причиной переохлаждения, поскольку в таких условиях процессы теплообмена протекают особенно интенсивно. При рассмотрении взаимодействия высоких или низких температур с пониженной влажностью возникают процессы, противоположные описанным ранее [38].

Эффекты воздействия климатических факторов на организм человека, распространенность заболеваний и смертность

Высокие температуры

Температурный фактор оказывает значительное влияние на функционирование респираторной, нервной, пищеварительной и прочих систем человеческого организма, но наиболее выражен его эффект на ССС [39–43]. Многие систематические обзоры и метаанализы демонстрируют устойчивые J- или U-образные обратные связи между температурой окружающей среды и ССЗ, которые отражают, как смертность возрастает при колебаниях температуры [44–48]. Показано, что по мере повышения температуры окружающей среды на 1 °C вероятность смерти от ССЗ увеличивается на 2,1 %, заболеваемость – на 0,5 %, а в те дни, когда температура достигает

аномально высоких значений, риск летального исхода возрастает на 11,7 % [13]. Более высокий риск возникновения как летальных, так и нелетальных исходов характерен для таких заболеваний, как инсульт и ИБС (увеличение риска на 3,8 и 2,8 % соответственно), нарушение ритма и остановка сердца (на 1,6 %), больше всего риск внезапной сердечно-сосудистой смерти у людей вне стационара – 2,1 % [13]. Существуют данные, которые свидетельствуют о том, что повышение температуры на 1 °C приводит к увеличению случаев госпитализаций на 0,31–0,82 % в следующих случаях: ИБС, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), хроническая сердечная недостаточность и нарушения ритма [49].

В настоящее время активно изучается взаимосвязь высоких температур и нервной системы, имеется множество литературных обзоров и статей по данной тематике, описывающих потенциально возможное увеличение частоты и тяжести многочисленных неврологических и когнитивных расстройств, таких как деменция, болезнь Альцгеймера или Паркинсона, заболевания двигательных нейронов [50–52], а также отдельные проявления неврологической симптоматики в виде заторможенности и рассеянности, нарушении координационных способностей, теплового удара или ишемического инсульта.

В 2022 г. описано, что пожары повлекли за собой около 450 смертей, в среднем 1300 случаев обострения бронхиальной астмы, а также порядка 1120 случаев госпитализаций по поводу декомпенсации ССЗ и 2030 случаев по патологии бронхолегочной системы, данное состояние также поспособствовало миграции населения в другие регионы, в среднем это 47000 человек [53]. А уже в 2023 г. приводятся сведения о 62000 смертельных случаях по всей Европе, вызванных экстремально жарким летним периодом, о сильнейших засухах на территории Африки, лесных пожарах на части Европы, Южной Америки и Китая, приводящих к неурожаю и приносящих значительный ущерб экономике этих стран [54].

Низкие температуры

Ранее проведенные исследования продемонстрировали, что при понижении температуры окружающей среды на 1 °C систолическое АД повышается на 0,2–0,4 мм рт. ст., а диастолическое – на 0,1–0,3 мм рт. ст. [55, 56]. В метаанализе на основе 159 статей описывается, что понижение температуры на 1 °C увеличивает смертность от ССЗ на 1,6 %, при этом заболеваемость ССЗ возрастает на 1,2 % [57]. Экстремально низкая температура окружающей среды представляет собой значимый фактор, влияющий на высокую забо-

леваемость и смертность от цереброваскулярных заболеваний и ССЗ [48, 58].

В рамках Фрамингемского исследования показано влияние температуры окружающей среды как значимого фактора, влияющего на функционирование микроциркуляторного русла [59]. Ее резкие понижения могут вызывать повышение резистентности коронарных артерий или приводить к вазоспазму, тем самым приводя к вазоспастической стенокардии или острому инфаркту миокарда (ОИМ) [60]. Связь ОИМ с колебаниями температур изучалась во многих эпидемиологических исследованиях, в том числе в крупномасштабном исследовании ВОЗ MONICA, и описывалась авторами в течение десятилетий с применением различных методологий [61, 62]. Выполненный в США анализ 259 891 случая ОИМ продемонстрировал, что в зимний период наблюдалось на 53 % больше случаев инфаркта миокарда по сравнению с летним периодом [63]. Сердечно-сосудистые события чаще происходят с понижением температуры окружающей среды, в этот период фиксируется увеличение числа вызовов станцией скорой медицинской помощи, а также увеличивается число обращений в стационары. В осенне-зимний период наиболее распространенными причинами являются артериальная гипертензия или ОНМК, в то время как ОИМ чаще происходит весной и летом [30, 31]. Вероятность летального исхода от геморрагического инсульта, вызванного воздействием низких температур, выше, нежели от ишемического инсульта [64].

Воздействие холода на дыхательную систему реализуется через влияние на терморецепторы, которые локализованы в верхних дыхательных путях и на коже лица и шеи. Их раздражение приводит к снижению легочной вентиляции и чувствительности к гиперкапнии при дыхании, а также увеличению глубины и продолжительности выдоха. Помимо этого, вдыхание охлажденного воздуха у лиц, страдающих бронхиальной астмой, может спровоцировать бронхообструктивный синдром, что определяется как холодовая гиперреактивность дыхательных путей [65, 66]. По данным Управления Федеральной службы государственной статистики, в 2021 г. в РФ число пациентов с ССЗ и нарушениями, вовлекшими иммунный механизм, для районов Крайнего Севера и приравненных к ним территориям, где априори низкие температуры, составило 215 710.

Согласно GBD, с 2000 по 2019 г. порядка 5 083 173 смертей во всем мире ассоциировано с воздействием температурного фактора, из них на холод приходится 4 594 098, а на влияние жары – 489 075 [11]. В контексте смертности под воздействием неблагоприятной температуры

страны демонстрируют существенные различия в процентном соотношении летальных исходов. Лидирующую позицию в этом отношении занимает Азия, где показатель смертности достигает 51,49 %, что обусловлено высокой плотностью населения и значительным количеством жителей в этих странах. На втором месте Африка, где смертность составляет 23,88 %, основным воздействующим фактором был холод. Восточная часть Европы также характеризуется высоким уровнем смертности, составляющим 16,44 %. Однако здесь основным температурным фактором, ассоциированным с летальным исходом, является жара [11].

Атмосферное давление

Выявлена корреляция между атмосферным давлением и ростом числа случаев осложнений, ассоциированных с гипертонической болезнью, у жителей Новосибирска [31]. В основном отмечается, что наибольшее количество вызовов, связанных с декомпенсацией данного заболевания, приходится на холодное время года и коррелирует с изменчивостью атмосферного давления. В то же время сочетание высоких температур и повышенного атмосферного давления приводило к значительному увеличению частоты ухудшения гипертонической болезни по сравнению с условиями, когда жаркая погода сопровождалась низким атмосферным давлением [31]. Кроме того, обнаружено существенное воздействие колебаний атмосферного давления на возникновение сердечно-сосудистых событий.

В исследовании MONICA выявлена V-образная зависимость, демонстрирующая, что наименьший уровень смертности наблюдался при атмосферном давлении, соответствующем условной норме в 760 мм рт. ст., уменьшение высоты ртутного столба на 7,5 мм приводило к повышению частоты коронарных событий и уровня смертности на 12 и 8 % соответственно, а увеличение на 7,5 мм – на 11 и 18 % соответственно [62]. Отмечено увеличение частоты случаев разрыва аневризмы аорты [67, 68] и сосудов головного мозга [69] при колебаниях атмосферного давления. Также рассматривается отсроченный эффект воздействия повышенного атмосферного давления, который выражается в увеличении частоты ОНМК [70]. В частности, при повышении атмосферного давления на 12 мм рт. ст. число случаев нарушений мозгового кровообращения возрастает на 40 % [71].

Влажность воздуха

Как отмечено ранее, влажность рассматривается в тесной связи с температурным фактором. Не вызывает сомнений, что избыточная влаж-

ность способствует распространению инфекционных заболеваний в условиях как жаркой, так и холодной погоды. Помимо этого она оказывает влияние на работу ССС и дыхательной системы. В работе Т.М. Ikaheimo et al., основанной на четырех национальных исследованиях FINRISK, проведенных в 1997, 2002, 2007 и 2012 гг., показано, что при сочетании повышенной или пониженной влажности и холодной погоды воздействие на дыхательную систему может выражаться в возникновении бронхообструктивного синдрома, так как запускаются механизмы холодовой гиперреактивности дыхательных путей [72]. В то же время в условиях низких температур и пониженной влажности наблюдается рост числа инфекционных заболеваний, что приводит к увеличению числа случаев обращения в медицинские учреждения за помощью. Так, по данным НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева, на период третьей недели 2024 г. уровень суммарной заболеваемости населения гриппом и другими ОРВИ составил 85,2 на 10 000 населения, на 23.01.2024 на территории РФ зарегистрировано 2 3825 450 случаев новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [73].

Низкие показатели температуры и влажности воздуха чаще, нежели низкая температура и высокая влажность, вызывают декомпенсацию ССЗ, требующую обращения за медицинской помощью [74]. Также имеются данные, что в холодные дни при уменьшении уровня влажности возрастает количество случаев разрыва аневризм аорты [67, 68, 75] и субарахноидального кровоизлияния [69, 76–78]. Выявлена взаимосвязь в увеличении числа сердечно-сосудистых событий при повышении температуры и колебаниях влажности [79, 80]. Однако следует учитывать, что воздействие влажности носит опосредованный характер, реализуется через совокупное влияние с температурой воздуха и может варьировать в зависимости от индивидуальных особенностей организма и географических широт.

Хотелось бы подчеркнуть, что природно-климатические факторы оказывают существенное воздействие на человеческий организм, вызывая в нем те или иные реакции. В наибольшей степени негативное воздействие, которое принято характеризовать как метеочувствительность, обусловлено снижением адаптационных способностей организма. При этом следует отметить, что пожилые люди и лица, страдающие ХНИЗ, оказываются наиболее уязвимыми и чувствительными к воздействию климатометеорологических факторов [30]. У них чаще возникают фатальные и нефатальные сердечно-сосудистые события, обострения ХНИЗ, респираторные патологии,

что ассоциировано в том числе с возрастными изменениями в организме [30, 74].

Заключение

Результаты многочисленных эпидемиологических исследований, проведенных в разных странах, убедительно свидетельствуют о наличии корреляции между обострениями ССЗ и природно-климатическими условиями окружающей среды. Ожидается, что в дальнейшем риски, сопряженные с сердечно-сосудистыми патологиями, обусловленные климатическими изменениями, будут только возрастать. Вышесказанное подчеркивает необходимость разработки персонализированной терапевтической тактики ведения пациентов с учетом климатических особенностей региона их проживания. Прежде всего следует обратить внимание на лиц, страдающих ССЗ и патологиями дыхательной системы, чтобы предотвратить возможные негативные события. В контексте развития системы здравоохранения необходимо определить векторы формирования социальной ответственности, подразумевающей комплекс мер по адаптации населения к последствиям климатических изменений и скрытым угрозам для здоровья, что позволит предотвратить возникновение серьезных последствий для граждан, системы здравоохранения и экономики страны.

Список литературы / References

1. Александров В.Н., Бунин М.С., Деревянко А.П., Жуковский В.Е., Израэль Ю.А., Козлов В.П., Котляков В.М., Ледовских А.А., Леонов Ю.Г., Макаренко Н.Л., ... Хамитов Р.З. Национальный атлас России. Т. 2. М.: Роскартография, 2007. 495 с.
Aleksandrov V.N., Bunin M.S., Derevyanko A.P., Zhukovsky V.E., Israel Yu.A., Kozlov V.P., Kotlyakov V.M., Ledovskikh A.A., Leonov Yu.G., Makarenko N.L., ... Khamitov R.Z. The National Atlas of Russia. V. 2. Moscow: Roskartografiya, 2007. 495 p. [In Russian].
2. WHO. Quantitative risk assessment of the effects of climate change on selected causes of death, 2030s and 2050s. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241507691>
3. Watts N., Adger W.N., Agnolucci P., Blackstock J., Byass P., Cai W., Chaytor S., Colbourn T., Collins M., Cooper A., ... Costello A. Health and climate change: policy responses to protect public health. *Lancet*. 2015;386(10006):1861–1914. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60854-6
4. Аментьева Е.М., Александров Е.И., Алексеев Г.В., Анисимов О.А., Балонишников Ж.А., Булыгина О.Н., Георгиевский В.Ю., Докукин М.Д., Ефимов С.В., Иванов Н.Е., ... Школьник И.М. Доклад о климатических рисках на территории Российской Федерации. СПб., 2017. 106 с.
Akentyeva E.M., Aleksandrov E.I., Alekseev G.V., Anisimov O.A., Balonishnikova J.A., Bulygina O.N., Georgievsky V.Yu., Dokukin M.D., Efimov S.V., Ivanov N.E., ... Shkolnik I.M. Report on climate risks in the territory of the Russian Federation. Saint-Petersburg, 2017. 106 p. [In Russian].
5. He B.J., Zhao D., Dong X., Xiong K., Feng Ch., Qi Q., Darko A., Sharifi A., Pathak M. Perception, physiological and psychological impacts, adaptive awareness and knowledge, and climate justice under urban heat: A study in extremely hothumid Chongqing, China. *Sustain Cities Soc.* 2022;79:103685. doi: 10.1016/j.scs.2022.103685
6. Ebi K.L., Vanos J., Baldwin J.W., Bell J.E., Hondula D.M., Errett N.A., Hayes K., Reid C.E., Saha S., Spector J., Berry P. Extreme weather and climate change: population health and health system implications. *Annu. Rev. Public Health*. 2021;42:293–315. doi: 10.1146/annurev-publhealth-012420-105026
7. Государственный доклад «О состоянии защиты населения и территорий Российской Федерации от чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера в 2022 году». М., 2024. 289 с.
The State report "On the state of protection of the population and territories of the Russian Federation from natural and man-made emergencies in 2022". Moscow, 2024. 289 p. [In Russian].
8. Cai J., Meng X., Wang C., Chen R., Zhou J., Xu X., Ha S., Zhao Z., Kan H. The cold effects on circulatory inflammation, thrombosis and vasoconstriction in type 2 diabetic patients. *Sci. Total Environ.* 2016;568:271–277. doi: 10.1016/j.scitotenv.2016.06.030
9. Wong H.T., Chiu M.Y., Wu C.S., Lee T.C.; Senior Citizen Home Safety Association. The influence of weather on health-related help-seeking behavior of senior citizens in Hong Kong. *Int. J. Biometeorol.* 2015;59(3):373–376. doi: 10.1007/s00484-014-0831-7
10. Покровский В.М., Коротко Ю.Ф., Агаджанян Н.А., Аганянц Е.К., Бабский Е.Б., Кобрин В.И., Наточин Ю.В., Савченков Ю.И., Чороян О.Г., Шевелев И.А. Физиология человека: учебник. Т. 2. М.: Медицина, 1997. 368 с.
Pokrovsky V.M., Korotko Yu.F., Agajanyan N.A., Aganyants E.K., Babsky E.B., Kobrin V.I., Natochin Yu.V., Savchenkov Yu.I., Chorayan O.G., Shevlev I.A. Human physiology. Textbook. V. 2. Moscow: Meditsina, 1997. 368 p. [In Russian].
11. Roth G.A., Mensah G.A., Johnson C.O., Adolorato G., Ammirati E., Baddour L.M., Barengo N.C., Beaton A.Z., Benjamin E.J., Benziger C.P., ... GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019: Update From the GBD 2019 Study. *J. Am. Coll.*

Cardiol. 2020;76(25):2982–3021. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.010

12. Psistaki K., Dokas I.M., Paschalidou A.K. The impact of ambient temperature on cardiorespiratory mortality in Northern Greece. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2022;20(1):555. doi: 10.3390/ijerph20010555

13. Liu J., Varghese B.M., Hansen A., Zhang Y., Driscoll T., Morgan G., Dear K., Gourley M., Capon A., Bi P. Heat exposure and cardiovascular health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Planet Health.* 2022;6(6):e484–e495. doi: 10.1016/S2542-5196(22)00117-6

14. Патологическая физиология: учебник. Т. 1. Ред. В.В. Новицкий, А.А. Кубатиев, В.П. Пузырев. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 896 с.

Pathophysiology. Textbook. V. 1. Eds. V.V. Novitsky, A.A. Kubatiev, V.P. Puzyrev. Moscow: GEOTAR-Media, 2020. 896 p. [In Russian].

15. Cuspidi C., Ochoa J.E., Parati G. Seasonal variations in blood pressure: a complex phenomenon. *J. Hypertens.* 2012;30(7):1315–1320. doi: 10.1097/HJH.0b013e328355d7f9

16. Marti-Soler H., Gubelmann C., Aeschbacher S., Alves L., Bobak M., Bongard V., Clays E., de Gaetano G., Di Castelnuovo A., Elosua R., ... Marques-Vidal P. Seasonality of cardiovascular risk factors: an analysis including over 230 000 participants in 15 countries. *Heart.* 2014;100(19):1517–1523. doi: 10.1136/heartjnl-2014-305623

17. Woodhouse P.R., Khaw K.T., Plummer M., Foley A., Meade T.W. Seasonal variations of plasma fibrinogen and factor VII activity in the elderly: winter infections and death from cardiovascular disease. *Lancet.* 1994;343(8895):435–439. doi: 10.1016/s0140-6736(94)92689-1

18. Dong M., Yang X., Lim S., Cao Z., Honek J., Lu H., Zhang C., Seki T., Hosaka K., Wahlberg E., ... Cao Y. Cold exposure promotes atherosclerotic plaque growth and instability via UCP1-dependent lipolysis. *Cell. Metab.* 2013;18(1):118–129. doi: 10.1016/j.cmet.2013.06.003

19. Сосенкина И.М., Осокин Н.А., Климентова А.Ю. Экономические последствия гололедного травматизма в регионах РФ. *Стратегические решения и риск-менеджмент.* 2019;10(1):58–69. doi: 10.17747/2618-947X-2019-1-58-69

Sosenkina I.M., Osokin N.A., Klimentova A.Yu. Economic impact of ice and snow related injuries in Russian regions. *Strategicheskkiye resheniya i risk-menedzhment = Strategic Decisions and Risk Management.* 2019;10(1):58–69. [In Russian]. doi: 10.17747/2618-947X-2019-1-58-69

20. Колосов А.С., Прошин А.В. Зависимость заболеваемости острыми инфекциями дыхательных путей от суровости погоды в зимний период года (на примере города Кирова). *Международ. научно-исслед. ж.* 2016;(1-3):51–55. doi: 10.18454/IRJ.2016.43.059

Kolosov A.S., Proshin A.V. The dependence of the incidence of acute respiratory infections from the severity of the weather in the winter (on the example of the city of Kirov). *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal = International Research Journal.* 2016;(1-3):51–55. [In Russian]. doi: 10.18454/IRJ.2016.43.059

21. Чашин В.П., Гудков А.Б., Чашин М.В., Попова О.Н. Прогностическая оценка индивидуальной восприимчивости организма человека к опасному воздействию холода. *Экол. человека.* 2017;(5):3–13. doi: 10.33396/1728-0869-2017-5-3-13

Chashchin V.P., Gudkov A.B., Chashchin M.V., Popova O.N. Predictive assessment of individual human susceptibility to damaging cold exposure. *Ekologiya cheloveka = Human Ecology.* 2017;(5):3–13. [In Russian]. doi: 10.33396/1728-0869-2017-5-3-13

22. Гамбарян М.Г., Калинина А.М., Шальнова С.А., Деев А.Д., Дидковский Н.А. Эпидемиологические особенности хронических респираторных заболеваний в разных климато-географических регионах России. *Пульмонология.* 2014;(3):55–61. doi: 10.18093/0869-0189-2014-0-3-55-61

Gambaryan M.G., Kalinina A.M., Shal'nova S.A., Deev A.D., Didkovskiy N.A. Epidemiology of chronic respiratory diseases in different climatic and geographic regions of Russia. *Pulmonologiya = Pulmonology.* 2014;(3):55–61. [In Russian]. doi: 10.18093/0869-0189-2014-0-3-55-61

23. Никитин Ю.П., Хаснулин В.И., Гудков А.Б. Современные проблемы северной медицины и усилия ученых по их решению. *Вестн. Сев. (Аркт.) федер. ун-та. Сер. Мед.-биол. н.* 2014;(3):63–72.

Nikitin Yu.P., Khasnulin V.I., Gudkov A.B. Contemporary problems of Northern medicine and researchers' efforts to solve them. *Vestnik Severnogo (Arkticheskogo) federal'nogo universiteta. Seriya: Mediko-biologicheskkiye nauki = Bulletin of the Northern (Arctic) Federal University. Series: Biomedical Sciences.* 2014;(3):63–72. [In Russian].

24. Михайличенко М.И., Шаповалов К.Г., Мудров В.А., Фигурский С.А., Емельянов Р.С. Патогенетическое значение дисфункции эндотелия в формировании гипертонуса периферической сосудистой стенки при местной холодовой травме. *Патол. физиол. и эксперим. терапия.* 2020;64(4):54–61. doi: 10.25557/0031-2991.2020.04.54-61

Mikhaylichenko M.I., Shapovalov K.G., Mudrov V.A., Figursky S.A., Yemelyanov R.S. Pathogenetic significance of endothelial dysfunction in formation of hypertonus of the peripheral vascular wall in local cold injury. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya = Pathological Physiology and Experimental Therapy.* 2020;64(4):54–61. [In Russian]. doi: 10.25557/0031-2991.2020.04.54-61

25. Saito M., Matsushita M., Yoneshiro T., Okamatsu-Ogura Y. Brown adipose tissue, diet-induced thermo-

genesis, and thermogenic food ingredients: from mice to men. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2020;11:222. doi: 10.3389/fendo.2020.00222

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

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

27. Schoettl T., Fischer I.P., Ussar S. Heterogeneity of adipose tissue in development and metabolic function. *J. Exp. Biol.* 2018;221(Pt Suppl.1):jeb162958. doi: 10.1242/jeb.162958

28. Huo C., Song Z., Yin J., Zhu Y., Miao X., Qian H., Wang J., Ye L., Zhou L. Effect of acute cold exposure on energy metabolism and activity of brown adipose tissue in humans: A systematic review and meta-analysis. *Front. Physiol.* 2022;13:917084. doi: 10.3389/fphys.2022.917084

29. Maliszewska K., Kretowski A. brown adipose tissue and its role in insulin and glucose homeostasis. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(4):1530. doi: 10.3390/ijms22041530

30. Толстов П.В., Калягин А.Н., Татаринова М.Б. Влияние гелиогеофизических и природно-климатических факторов на сердечно-сосудистую систему (обзор литературы). *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*. 2023;22(8):3599. doi: 10.15829/1728-8800-2023-3599

Tolstov P.V., Kalyagin A.N., Tatarinova M.B. Influence of heliogeophysical and climatic factors on the cardiovascular system: a literature review. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(8):3599. [In Russian]. doi: 10.15829/1728-8800-2023-3599

31. Хаснулин В.И., Гафаров В.В., Воевода М.И., Разумов Е.В., Артамонова М.В. Влияние метеорологических факторов в различные сезоны года на частоту возникновения осложнений гипертонической болезни у жителей Новосибирска. *Экол. человека*. 2015;(7):3–8.

Khasnulin V.I., Gafarov V.V., Voevoda M.I., Razumov E.V., Artamonova M.V. Influence of meteorological factors in different seasons on incidence of hypertensive disease complications in Novosibirsk residents. *Ekologiya cheloveka = Human Ecology*. 2015;(7):3–8. [In Russian].

32. Savioli G., Ceresa I.F., Gori G., Fumoso F., Gri N., Floris V., Varesi A., Martuscelli E., Marchisio S., Longhitano Y., ... Zanza C. Pathophysiology and therapy of high-altitude sickness: practical approach in emergency and critical care. *J. Clin. Med.* 2022;11(14):3937. doi: 10.3390/jcm11143937

33. Styra D., Usovaite A., Damauskaite J., Juozulynas A. Leaps in cardiovascular diseases after a decrease of hard cosmic ray flux and atmospheric pres-

sure in Vilnius city in 2004–2007. *Int. J. Biometeorol.* 2009;53(6):471–477. doi: 10.1007/s00484-009-0234-3

34. Физиология человека: учебник. Т. 1. Ред. В.М. Покровский, Г.Ф. Коротко. М.: Медицина, 1997. 448 с.

Human Physiology. Textbook. V. 1. Eds. V.M. Pokrovsky, G.F. Korotko. Moscow: Meditsina, 1997. 448 p. [In Russian].

35. Luks A.M., Hackett P.H. Medical conditions and high-altitude travel. *N. Engl. J. Med.* 2022;386(4):364–373. doi: 10.1056/NEJMr2104829

36. Измеров Н.Ф., Шиган Е.Е., Бухтияров И.В., Прокопенко Л.В., Ковалевский Е.В., Рукавишников В.С., Зайцева Н.В., Шур П.З., Алексеев В.Б., Шляпников Д.М., ... Чесалин П.В. Профессиональные заболевания органов дыхания: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 792 с.

Izmerov N.F., Shigan E.E., Bukhtiyarov I.V., Prokopenko L.V., Kovalevsky E.V., Rukavishnikov V.S., Zaitseva N.V., Shur P.Z., Alekseev V.B., Shlyapnikov D.M., ... Chesalin P.V. Occupational respiratory diseases: National guidelines. Moscow: GEOTAR-Media, 2015. 792 p. [In Russian].

37. Davis R.E., McGregor G.R., Enfield K.B. Humidity: A review and primer on atmospheric moisture and human health. *Environ. Res.* 2016;144(Pt.A):106–116. doi: 10.1016/j.envres.2015.10.014

38. Baldwin J.W., Benmarhnia T., Ebi K.L., Jay O., Lutsko N.J., Vanos J.K. Humidity's role in heat-related health outcomes: A heated debate. *Environ. Health Perspect.* 2023;131(5):55001. doi: 10.1289/EHP11807

39. Analitis A., Katsouyanni K., Biggeri A., Baccini M., Forsberg B., Bisanti L., Kirchmayer U., Ballesster F., Cadum E., Goodman P.G., ... Michelozzi P. Effects of cold weather on mortality: results from 15 European cities within the PHEWE project. *Am. J. Epidemiol.* 2008;168(12):1397–1408. doi: 10.1093/aje/kwn266

40. Anderson B.G., Bell M.L. Weather-related mortality: how heat, cold, and heat waves affect mortality in the United States. *Epidemiology*. 2009;20(2):205–213. doi: 10.1097/EDE.0b013e318190ee08

41. Gasparrini A., Armstrong B., Kovats S., Wilkinson P. The effect of high temperatures on cause-specific mortality in England and Wales. *Occup. Environ. Med.* 2012;69(1):56–61. doi: 10.1136/oem.2010.059782

42. Cold exposure and winter mortality from ischaemic heart disease, cerebrovascular disease, respiratory disease, and all causes in warm and cold regions of Europe. The Eurowinter Group. *Lancet*. 1997;349(9062):1341–1346.

43. Braga A.L., Zanobetti A., Schwartz J. The effect of weather on respiratory and cardiovascular deaths in 12 U.S. cities. *Environ. Health Perspect.* 2002;110(9):859–863. doi: 10.1289/ehp.02110859

44. Turner L.R., Barnett A.G., Connell D., Tong S. Ambient temperature and cardiorespiratory

morbidity: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiology*. 2012;23(4):594–606. doi: 10.1097/EDE.0b013e3182572795

45. Kuzmenko N.V., Tsyrlin V.A., Pliss M.G., Galagudza M.M. Seasonal dynamics of myocardial infarctions in regions with different types of a climate: a meta-analysis. *Egypt. Heart J.* 2022;74(1):84. doi: 10.1186/s43044-022-00322-5

46. Song X., Wang S., Hu Y., Yue M., Zhang T., Liu Y., Tian J., Shang K. Impact of ambient emperature on morbidity and mortality: An overview of reviews. *Sci. Total Environ.* 2017;586:241–254. doi: 10.1016/j.scitotenv.2017.01.212

47. Moghadamnia M.T., Ardalan A., Mesdaghinia A., Keshtkar A., Naddafi K., Yekaninejad M.S. Ambient temperature and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *PeerJ*. 2017;5:e3574. doi: 10.7717/peerj.3574

48. Zafeiratou S., Samoli E., Dimakopoulou K., Rodopoulou S., Analitis A., Gasparrini A., Stafoggia M., De' Donato F., Rao S., Monteiro A., ... Katsouyanni K.; Exhaustion project team. A systematic review on the association between total and cardiopulmonary mortality/morbidity or cardiovascular risk factors with long-term exposure to increased or decreased ambient temperature. *Sci. Total Environ.* 2021;772:145383. doi: 10.1016/j.scitotenv.2021.145383

49. Tian Y., Liu H., Si Y., Cao Y., Song J., Li M., Wu Y., Wang X., Xiang X., Juan J., ... Hu Y. Association between temperature variability and daily hospital admissions for cause-specific cardiovascular disease in urban China: a national time-series study. *PLoS Med.* 2019;16(1):e1002738. doi: 10.1371/journal.pmed.1002738

50. Bongioanni P., Del Carratore R., Dolciotti C., Diana A., Buizza R. Effects of global warming on patients with dementia, motor neuron or Parkinson's diseases: A comparison among cortical and subcortical disorders. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2022;19(20):13429. doi: 10.3390/ijerph192013429

51. Zammit C., Torzhenskaya N., Ozarkar P.D., Calleja Agius J. Neurological disorders vis-à-vis climate change. *Early Hum. Dev.* 2021;155:105217. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2020.105217

52. Yin P., Gao Y., Chen R., Liu W., He C., Hao J., Zhou M., Kan H. Temperature-related death burden of various neurodegenerative diseases under climate warming: a nationwide modelling study. *Nat. Commun.* 2023;14(1):8236. doi: 10.1038/s41467-023-44066-5

53. Romanello M., di Napoli C., Drummond P., Green C., Kennard H., Lampard P., Scamman D., Arnell N., Ayeb-Karlsson S., Ford L.B., ... Costello A. The 2022 report of the Lancet Countdown on health and climate change: health at the mercy of fossil fuels. *Lancet*. 2022;400(10363):1619–1654. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01540-9

54. Romanello M., Napoli C.D., Green C., Kennard H., Lampard P., Scamman D., Walawender M.,

Ali Z., Ameli N., Ayeb-Karlsson S., ... Costello A. The 2023 report of the Lancet Countdown on health and climate change: the imperative for a health-centred response in a world facing irreversible harms. *Lancet*. 2023;402(10419):2346–2394. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01859-7

55. Stergiou G.S., Palatini P., Modesti P.A., Asayama K., Asmar R., Bilo G., de la Sierra A., Dolan E., Head G., Kario K., ... Parati G. Seasonal variation in blood pressure: Evidence, consensus and recommendations for clinical practice. Consensus statement by the European society of hypertension working group on blood pressure monitoring and cardiovascular variability. *J. Hypertens.* 2020;38(7):1235–1243. doi: 10.1097/HJH.0000000000002341

56. Wang Q., Li C., Guo Y., Barnett A.G., Tong S., Phung D., Chu C., Dear K., Wang X., Huang C. Environmental ambient temperature and blood pressure in adults: A systematic review and meta-analysis. *Sci. Total Environ.* 2017;575:276–286. doi: 10.1016/j.scitotenv.2016.10.019

57. Fan J.F., Xiao Y.C., Feng Y.F., Niu L.Y., Tan X., Sun J.C., Leng Y.Q., Li W. Y., Wang W.Z., Wang Y.K. A systematic review and meta-analysis of cold exposure and cardiovascular disease outcomes. *Front. Cardiovasc. Med.* 2023;10:1084611. doi: 10.3389/fcvm.2023.1084611

58. Park S., Kario K., Chia Y.C., Turana Y., Chen C.H., Buranakitjaroen P., Naites J., Hoshida S., Siddique S., Sison J., ... HOPE Asia Network. The influence of the ambient temperature on blood pressure and how it will affect the epidemiology of hypertension in Asia. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. 2020;22(3):438–444. doi: 10.1111/jch.13762

59. Widlansky M.E., Vita J.A., Keyes M.J., Larson M.G., Hamburg N.M., Levy D., Mitchell G.F., Osypiuk E.W., Vasan R.S., Benjamin E.J. Relation of season and temperature to endothelium-dependent flow-mediated vasodilation in subjects without clinical evidence of cardiovascular disease (from the Framingham Heart Study). *Am. J. Cardiol.* 2007;100(3):518–523. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.03.055

60. Verberkmoes N.J., Soliman Hamad M.A., Ter Woorst J.F., Tan M.E., Peels C.H., van Straten A.H. Impact of temperature and atmospheric pressure on the incidence of major acute cardiovascular events. *Neth. Heart J.* 2012;20(5):193–196. doi: 10.1007/s12471-012-0258-x

61. Barnett A.G., Dobson A.J., McElduff P., Salomaa V., Kuulasmaa K., Sans S. WHO MONICA Project. Cold periods and coronary events: an analysis of populations worldwide. *J. Epidemiol. Community Health.* 2005;59(7):551–557. doi: 10.1136/jech.2004.028514

62. The World Health Organization MONICA Project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): a major international collaboration. WHO MONICA Project Principal Investigators. *J. Clin.*

Epidemiol. 1988;41(2):105–114. doi: 10.1016/0895-4356(88)90084-4

63. Spencer F.A., Goldberg R.J., Becker R.C., Gore J.M. Seasonal distribution of acute myocardial infarction in the second National Registry of Myocardial Infarction. *J. Am. Coll. Cardio.* 1998;31(6):1226–1233. doi: 10.1016/s0735-1097(98)00098-9

64. Chen R., Yin P., Wang L., Liu C., Niu Y., Wang W., Jiang Y., Liu Y., Liu J., Qi J., You J., Kan H., Zhou M. Association between ambient temperature and mortality risk and burden: time series study in 272 main Chinese cities. *BMJ.* 2018;363:k4306. doi: 10.1136/bmj.k4306

65. Медведев А.А., Соколова Л.В. Особенности и механизмы температурной чувствительности (обзор). *Ж. мед.-биол. исслед.* 2019;7(1):92–105. doi: 10.17238/issn2542-1298.2019.7.1.92

Medvedev A.A., Sokolova L.V. Features and mechanisms of temperature sensitivity (review). *Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovaniy = Journal of Medical and Biological Research.* 2019;7(1):92–105. [In Russian]. doi: 10.17238/issn2542-1298.2019.7.1.92

66. Перельман Ю.М., Наумов Д.Е., Приходько А.Г., Колосов В.П. Механизмы и проявления осмотической гиперреактивности дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука, 2016. 240 с.

Perelman Yu.M., Naumov D.E., Prikhodko A.G., Kolosov V.P. Mechanisms and manifestations of osmotic hyperreactivity of the respiratory tract. Vladivostok: Dalnauka, 2016. 240 p. [In Russian].

67. Penning de Vries B.B.L., Kolkert J.L.P., Meerwaldt R., Groenwold R.H.H. Atmospheric pressure and abdominal aortic aneurysm rupture: results from a time series analysis and case-crossover study. *Vasc. Endovascular. Surg.* 2017;51(7):441–446. doi: 10.1177/1538574417713909

68. Al-Rashid F., Totzeck M., Saur N., Janosi R.A., Lind A., Mahabadi A.A., Rassaf T., Mincu R.I. Global longitudinal strain is associated with better outcomes in transcatheter aortic valve replacement. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2020;20(1):1–8. doi: 10.1186/s12872-020-01556-4

69. Бобровницкий И.П., Нагорнев С.Н., Яковлев М.Ю., Шашлов С.В., Банченко А.Д., Груздева А.Ю., Леви Д., Палумбо О. Перспективы исследований влияния метеорологических и геомагнитных параметров на заболеваемость и смертность населения. *Гигиена и сан.* 2018;97(11):1064–1067. doi: 10.18821/0016-9900-2018-97-11-1064-67

Bobrovniksky I.P., Nagornev S.N., Yakovlev M.Yu., Shashlov S.V., Banchenko A.D., Gruzdeva A.Yu., Levi D., Palumbo O. Perspectives of research of the impact of meteorological and geomagnetic parameters on the incidence and mortality of the population. *Gigiena i sanitariya = Hygiene and Sanitation.* 2018; 97(11):1064–1067. [In Russian]. doi: 10.18821/0016-9900-2018-97-11-1064-67

70. de Vita A., Belmusto A., di Perna F., Tremamunno S., de Matteis G., Franceschi F., Covino M.; CLIMPS Group. The impact of climate change and extreme weather conditions on cardiovascular health and acute cardiovascular diseases. *J. Clin. Med.* 2024;13(3):759. doi: 10.3390/jcm13030759

71. Колягина Н.М., Бережнова Т.А., Мамчик Н.П., Клепиков О.В., Епринцев С.А. Оценка связи обострений болезней сердечно-сосудистой системы с метеорологической обстановкой. *Гигиена и сан.* 2021;100(12):1350–1358. doi: 10.47470/0016-9900-2021-100-12-1350-1358

Kolyagina N.M., Berezhnova T.A., Mamchik N.P., Klepikov O.V., Yeprintsev S.A. Assessment of the relationship of exacerbations of diseases of the cardiovascular system with the meteorological situation. *Gigiena i sanitariya = Hygiene and Sanitation.* 2021;100(12):1350–1358. [In Russian]. doi: 10.47470/0016-9900-2021-100-12-1350-1358

72. Ikaheimo T.M., Jokelainen J., Nayha S. Laatikainen T, Jousilahti P., Laukkanen J., Jaakkola J.J.K. Cold weather-related cardiorespiratory symptoms predict higher morbidity and mortality. *Environ. Res.* 2020;191:110108. doi: 10.1016/j.envres.2020.110108

73. Еженедельный национальный бюллетень по гриппу и ОРВИ за вторую неделю 2024 года. (08.01.24–14.01.24). Режим доступа: <https://www.influenza.spb.ru/surveillance/flu-bulletin/?year=2024&week=02>

Weekly national bulletin on influenza and ORVI for the second week of 2024 (08.01.24–14.01.24). Available at: <https://www.influenza.spb.ru/surveillance/flu-bulletin/?year=2024&week=02> [In Russian].

74. Лукьянец А.С., Брагин А.Д. Влияние природно-климатических факторов на уровень заболеваемости населения России. *Пробл. соц. гигиены, здравоохран. и ист. мед.* 2021;29(2):197–202. doi: 10.32687/0869-866X-2021-29-2-197-202

Lukyanets A.S., Bragin A.D. The impact of natural climatic factors on level of population morbidity in Russia. *Problemy sotsial'noi gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny = Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine.* 2021;29(2):197–202. doi: 10.32687/0869-866X-2021-29-2-197-202. [In Russian].

75. Schuld J., Kollmar O., Schuld S., Schommer K., Richter S. Impact of meteorological conditions on abdominal aortic aneurysm rupture: Evaluation of an 18-year period and review of the literature. *Vasc. Endovascular. Surg.* 2013;47(7):524–531. doi: 10.1177/1538574413497109

76. Hughes M.A., Grover P.J., Butler C.R., Elwell V.A., Mendoza N.D. A 5-year retrospective study assessing the association between seasonal and meteorological change and incidence of aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Br J. Neurosurg.* 2010;24(4):396–400. doi: 10.3109/02688697.2010.499154

77. Lai P.M., Dasenbrock H., Du R. The association between meteorological parameters and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a nationwide analysis. *PLoS One*. 2014;9(11):e112961. doi: 10.1371/journal.pone.0112961

78. Gill R.S., Hambridge H.L., Schneider E.B., Hanff T., Tamargo R.J., Nyquist P. Falling temperature and colder weather are associated with an increased risk of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg*. 2013;79(1):136–142. doi: 10.1016/j.wneu.2012.06.020

79. Tang K.L., Rashid R., Godley J., Ghali W.A. Association between subjective social status and cardiovascular disease and cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2016;6(3):e010137. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010137

80. Chen H., Zhang X. Influences of temperature and humidity on cardiovascular disease among adults 65 years and older in China. *Front. Public Health*. 2023;10:1079722. doi: 10.3389/fpubh.2022.1079722

Сведения об авторах:

Александрова Ольга Валерьевна, ORCID: 0009-0008-6037-0448, e-mail: olgav_aleks@mail.ru

Афанасьева Алена Дмитриевна, к.м.н., ORCID: 0000-0001-7875-1566, e-mail: alena.dmytryevna@yandex.ru

Рагино Юлия Игоревна, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, ORCID: 0000-0002-4936-8362, e-mail: ragino@mail.ru

Information about the authors:

Olga V. Aleksandrova, ORCID: 0009-0008-6037-0448, e-mail: olgav_aleks@mail.ru

Alena D. Afanaseva, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-7875-1566, e-mail: alena.dmytryevna@yandex.ru

Yuliya I. Ragino, doctor of medical sciences, professor, corresponding member of the RAS, ORCID: 0000-0002-4936-8362, e-mail: ragino@mail.ru

Поступила в редакцию 09.12.2024

После доработки 14.01.2025

Принята к публикации 18.03.2025

Received 09.12.2024

Revision received 14.01.2025

Accepted 18.03.2025

Вклад микробиома кишечника в развитие аденокарциномы протоков поджелудочной железы

Д.В. Зайцев, Е.С. Трухачева, Н.В. Давидович, Н.Н. Кукалевская

Северный государственный медицинский университет Минздрава России
163069, г. Архангельск, Троицкий пр., 51

Резюме

За последнее десятилетие достигнут значительный прогресс в понимании роли микробиоты как экосистемы, выполняющей функции отдельного органа в макроорганизме. Известно, что нарушения микрофлоры кишечника влияют на патогенез и прогрессирование многих заболеваний человека. В частности, при онкологических заболеваниях ЖКТ микробиота кишечника влияет на рост опухоли за счет дисбактериоза, высвобождения бактериальных токсинов и модулирования сигнальных путей клеток. Последние исследования свидетельствуют о том, что кишечный микробиом играет важную роль в патогенезе протоковой аденокарциномы поджелудочной железы, влияя на канцерогенез, иммунный ответ и эффективность лечения. К примеру, такие виды микроорганизмов, как *Porphyromonas gingivalis* и *Fusobacterium nucleatum*, участвуют в онкогенезе, модулируя микроокружение опухоли и стимулируя иммунные реакции, что способствует росту опухоли, метастазированию и устойчивости к терапии. Помимо этого ранее было исследовано участие метаболитов кинуренинового пути (кинуренина, хинолиновой кислоты и 3-гидроксиантракиновой кислоты) в развитии рака. В настоящем обзоре предпринята попытка прояснить роль бактериальных метаболитов, таких как триметиламиноксид и липополисахарид, оказывающих влияние на противоопухолевый иммунитет, предлагая потенциальные мишени для усиления реакции на иммунотерапию. Внедрение результатов исследований микробиома в клиническую практику представляет собой развивающуюся область. Персонализированная терапия рака поджелудочной железы возможна благодаря пониманию микробиома и управлению им, что требует дальнейших исследований для разработки оптимальных терапевтических стратегий и оценки комбинированных подходов.

Ключевые слова: микробиом, аденокарцинома протоков поджелудочной железы, дисбиоз, канцерогенез, иммунотерапия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Трухачева Е.С., e-mail: trukhacheva03@bk.ru

Для цитирования. Зайцев Д.В., Трухачева Е.С., Давидович Н.В., Кукалевская Н.Н. Вклад микробиома кишечника в развитие аденокарциномы протоков поджелудочной железы. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(2):19–29. doi: 10.18699/SSMJ20250202

Contribution of gut microbiome to pancreatic ductal adenocarcinoma development

D.V. Zaitsev, E.S. Trukhacheva, N.V. Davidovich, N.N. Kukalevskaya

Northern State Medical University of Minzdrav of Russia
163069, Arkhangelsk, Troitsky ave., 51

Abstract

Over the past decade, significant progress has been made in understanding the role of microbiota as an ecosystem that functions as a separate organ in a macroorganism. It is known that disturbances in the intestinal microflora affect the pathogenesis and progression of many human diseases. In particular, in gastrointestinal oncology, the gut microbiota affects tumor growth due to dysbiosis, the release of bacterial toxins, and the modulation of cell signaling pathways. Recent studies indicate that the intestinal microbiome plays an important role in the pathogenesis of pancreatic ductal adenocarcinoma, affecting carcinogenesis, immune response, and treatment efficacy. For example, such microorganisms

as *Porphyromonas gingivalis* and *Fusobacterium nucleatum* are involved in oncogenesis by modulating the tumor microenvironment and stimulating immune responses, which promotes tumor growth, metastasis, and resistance to therapy. In addition, the involvement of kynurenine pathway metabolites (kynurenine, quinolinic acid, and 3-hydroxyanthranilic acid) in cancer has been previously investigated. The current review attempts to clarify the role of bacterial metabolites such as trimethylamine oxide and lipopolysaccharide in influencing antitumor immunity, suggesting potential targets for enhancing the response to immunotherapy. Implementation of microbiome research findings into clinical practice is an emerging field. Personalized therapy for pancreatic cancer is possible through understanding and manipulating the microbiome, which requires further research to develop optimal therapeutic strategies and evaluate combination approaches.

Key words: microbiome, pancreatic ductal adenocarcinoma, dysbiosis, carcinogenesis, immunotherapy.

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

Correspondence author. Trukhacheva E.S., e-mail: trukhacheva03@bk.ru

Citation. Zaitsev D.V., Trukhacheva E.S., Davidovich N.V., Kukalevskaya N.N. Contribution of gut microbiome to pancreatic ductal adenocarcinoma development. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(2):19–29. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250202

Введение

Протоковая аденокарцинома поджелудочной железы (ПАК ПЖ) является относительно редким видом рака, но из-за своей агрессивной природы, трудноуловимых симптомов и ограниченных возможностей лечения она занимает седьмое место по смертности в мире [1, 2]. Около 90 % случаев ПАК ПЖ – спорадические, остальные 10 % – наследственные. Зависимость заболеваемости ПАК ПЖ от возраста более выражена в промышленно развитых регионах мира [3]. У большинства пациентов симптомы проявляются на поздней стадии заболевания, когда хирургическое вмешательство уже невозможно. Несмотря на прогресс в методах диагностики и подходах к лечению многих видов рака, перспективы ПАК ПЖ мрачны: пятилетняя выживаемость менее 10 % [4].

Несмотря на то что выявлены специфические связи между раком ПЖ и такими факторами риска, как диета, образ жизни, курение, употребление алкоголя, ожирение, диабет и хронический панкреатит, точная этиология заболевания в большинстве случаев остается неясной. Среди онкогенов, связанных с ПАК ПЖ, особенно распространены мутации в гене *KRAS* (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog, гомолог вирусного онкогена саркомы крысы Кирстена), на их долю приходится примерно 93,7 % случаев. Кроме того, часто наблюдаются изменения в ингибиторе циклинзависимой киназы 2A (CDKN2A), гомологе 4 декапентаплегии у матерей (SMAD4) и опухолевом белке 53 (TP53), встречающиеся примерно в 50 % случаев [5]. Повсеместное присутствие активирующих мутаций в *KRAS*, гене, на который трудно воздействовать терапевтически, еще больше усложняет стратегии лечения [6, 7]. Понимание сложного молекулярного ландшафта, микроокружения опухоли и взаимодействия гене-

тических факторов и факторов окружающей среды, стимулирующих прогрессирование ПАК ПЖ, имеет решающее значение для разработки эффективных терапевтических вмешательств [8, 9].

Засвидетельствованы корреляции между частотой развития рака ПЖ и факторами, связанными с кишечником, включая транслокацию кишечной микробиоты, дисбаланс микробиоты полости рта, дисбактериоз и присутствие токсичных продуктов метаболизма, каждый из которых влияет на прогноз заболевания [10]. Эта сложная микроэкосистема играет жизненно важную роль в физиологии человека, влияя на метаболизм, регулируя иммунную систему слизистой оболочки, облегчая пищеварение и поддерживая структуру кишечника [11]. Следовательно, изменения, выявленные в кишечном микробиоме человека, могут отражать индивидуальные предпочтения в образе жизни и поведении, влиять на концентрацию биомаркеров заболевания в кровотоке. Более того, дисбиоз может затрагивать множество аспектов здоровья, включая пищеварение, иммунитет, функционирование сердечно-сосудистой системы, здоровье органов дыхания и даже неврологическое благополучие [12].

Целью данного обзора является обобщение текущих знаний о роли микробиоты в развитии ПАК ПЖ.

Связь между кишечной микробиотой и состоянием здоровья человека

ЖКТ млекопитающих содержит широкий спектр микроорганизмов, которые в совокупности называются кишечной микробиотой. Это сложное микробное сообщество активно участвует в различных физиологических процессах, имеющих значение для выживания и функциони-

рования организма-хозяина. Кроме того, новые исследования показывают, что изменения в составе и функциях кишечной микробиоты могут влиять на развитие и прогрессирование рака [13].

Микробная популяция, обитающая в кишечнике, служит «скрытым органом», способствующим усвоению питательных веществ, регулируя рост эпителия и тренируя врожденную иммунную систему [14]. Кишечная микробиота является регулятором пищеварения на протяжении всего ЖКТ, а бактерии-комменсалы играют ключевую роль в различных метаболических процессах. Микробы способствуют извлечению, синтезу и усвоению необходимых питательных веществ и метаболитов, включая желчные кислоты, липиды, аминокислоты, витамины и короткоцепочечные жирные кислоты. Более того, микробиота выполняет жизненно важную иммунную функцию, предотвращая колонизацию кишечника патогенными бактериями. Этот защитный механизм включает подавление роста вредных бактерий, использование доступных питательных веществ и выработку бактериоцинов. Микробиота способствует поддержанию целостности кишечного эпителия, тем самым предотвращая бактериальную инвазию и сохраняя общее здоровье желудочно-кишечной системы [15].

Микроорганизмы используют различные конкурентные механизмы для предотвращения патогенной колонизации, включая влияние на метаболизм питательных веществ, pH, секрецию антимикробных пептидов и клеточные сигнальные пути. Недавние исследования пролили свет на ключевую роль бактерий-комменсалов и их побочных продуктов в управлении развитием, в поддержании и функционировании как врожденных, так и адаптивных иммунных клеток. Эти результаты подчеркивают взаимодействие между микробиотой и иммунной системой [16, 17].

Кишечная микробиота в основном состоит из нескольких доминирующих типов, включая *Bacillota*, *Bacteroidota*, *Actinomycetota*, *Pseudomonadota*, *Fusobacteriota* и *Verrucomicrobiota*. Среди них *Bacillota* и *Bacteroidota* выделяются как наиболее распространенные, в совокупности составляющие примерно 90 % микробной популяции кишечника, что указывает на их значение в формировании состава и функциональности кишечного микробиома, природа которого динамична – он адаптируется и реагирует на внутренние и внешние сигналы на протяжении всей жизни человека [16].

Кишечный микробиом и ПАК ПЖ

Микробный дисбиоз вовлечен в широкий спектр патологий человека, включая воспали-

тельные заболевания кишечника, хронические заболевания печени, реакцию «трансплантат против хозяина» и множественные злокачественные новообразования [18–21]. Микробиом вносит вклад в онкогенез таких злокачественных новообразований кишечного тракта, как рак гортани, пищевода, желудка, колоректальный рак [19]. Изменения в составе микроорганизмов полости рта и кишечника могут играть роль в канцерогенезе ПАК ПЖ, инфильтрации иммунными клетками, реакции на химио- и иммунотерапию, общих клинических исходах. Установлены ассоциации как для общих характеристик микробиома, так и для конкретных микроорганизмов. Выявлена связь между большим разнообразием микробиома у пациентов с ПАК ПЖ и общей выживаемостью [22].

Использование мышиных моделей для манипулирования составом кишечного микробиома дало представление о его роли в прогрессировании ПАК ПЖ. Как у мышей без микробов, так и у ортотопических моделей, получавших антибиотики, общая опухолевая нагрузка была снижена по сравнению с контрольной группой с интактным микробиомом [23]. Модель трансгенной мыши дополнительно продемонстрировала уменьшение дисплазии ПЖ и внутриопухолевого фиброза, а истощение кишечного микробиома привело к значительному снижению опухолевой нагрузки на подкожных моделях и метастазированию в печень на моделях рака ПЖ [24]. Помимо простых ассоциаций микробиоты и прогрессирования заболевания, исследователи выясняли непосредственную роль микробиоты в прогрессировании рака ПЖ с использованием доклинических моделей. Более того, в исследовании расширен анализ микробиома опухоли ПЖ и выполнено его сравнение с микробиомом кишечника. Авторы продемонстрировали, что при раке ПЖ содержание бактерий в ней увеличивается по сравнению с нормальной ПЖ как у мышей, так и у людей. При сравнении с кишечником отдельные бактерии показали дифференциальное увеличение в опухоли ПЖ по сравнению с кишечным микробиомом. Чтобы установить причинно-следственную связь, трансгенных мышей со спонтанно развивающейся ПАК ПЖ (*KC*, *PDX-I-Cre*, *LSL-Kras^{G12D}*) лечили пероральными антибиотиками широкого спектра действия (ванкомицин, неомицин, метронидазол, ампициллин и амфотерицин В) для удаления микробиоты ПЖ. Результаты показали, что истощение микробиоты замедляет прогрессирование опухоли. И наоборот, перенос микробного содержимого кала от мышиной модели ПАК ПЖ со спонтанной ПАК ПЖ (*LSL-Kras^{G12D}*, *LSL-Trp53^{R172H/+}*, *PDX-I-Cre*) либо мышам без микробов, либо получавшим антибиотики, под-

держивал онкогенез ПЖ в обоих случаях. Анализ иммунного микроокружения демонстрирует, что бактериальная абляция приводит к уменьшению количества миелоидных клеток-супрессоров и увеличению количества макрофагов M1, способствующих активации Т-клеток. Микробиота ПАК ПЖ обеспечивает иммуносупрессию за счет активации Toll-подобных рецепторов (TLR) [24].

Последовательно, используя ксенотрансплантат и генетические мышинные модели рака ПЖ Kras^{G12D/+}/PTEN^{lox/+}/Pdx1-Cre, R.M. Thomas et al. обнаружили, что у мышей, получавших антибиотики, злокачественных долек меньше, чем у мышей с интактной микробиотой, что указывает на замедленное прогрессирование опухоли [25]. В то же время, несмотря на наличие данных, указывающих на существование внутриопухолевых микробов и демонстрирующих их роль как потенциального инициатора канцерогенеза ПЖ, R.M. Thomas et al. не смогли обнаружить различий в составе микробиома между раковыми и нормальными образцами подкожных ксенотрансплантатов ПАК ПЖ. Тем не менее авторами распознан тот же проопухолевый фенотип кишечной микробиоты, что подтверждает участие кишечной микробиоты в канцерогенезе ПЖ независимо от локального микроокружения опухоли. Кроме того, исследователи отметили повышенную инфильтрацию опухоли TH1 Т-клетками CD4⁺ и цитотоксическими CD8⁺ после опосредованного антибиотиками истощения микробиоты у мышей NODSCID, получавших ксенотрансплантаты ПАК ПЖ человека [25]. Используя аналогичный подход с применением антибиотиков для удаления бактерий, V. Sethi et al. подтвердили, что истощение кишечной микробиоты значительно уменьшает размер опухоли на модели ПАК ПЖ. В этом исследовании иммунологическое профилирование опухоли после бактериального истощения выявило увеличение количества противоопухолевых иммунных лимфоцитарных клеток (CD3⁺CD4⁺IFN γ ⁺, CD3⁺CD8⁺IFN γ ⁺ и CD3⁺IFN γ ⁺) при одновременном снижении уровня проопухолевых IL17 α ⁺CD3⁺ и IL10⁺CD4⁺CD3⁺. Примечательно, что эффект истощения кишечного микробиома, подавляющий опухоль, исчез, когда исследователи выполнили гетеротопическую имплантацию Rag1-нокаутированным мышам (у которых отсутствуют зрелые Т- и В-лимфоциты), что указывает на проявление кишечной микробиотой эффектов за счет взаимодействия с адаптивными иммунными клетками [24].

Используя трансплантацию фекальной микробиоты от доноров-людей мышам через внутрижелудочный зонд, исследователи обнаружили, что

внутриопухолевое бета-разнообразие микроорганизмов не только демонстрирует отчетливую кластеризацию в зависимости от типа введенной микробиоты, но и приводит к заметному снижению роста опухоли у мышей, которые получили трансплантаты от выживших, в течение длительного времени, по сравнению с мышами из двух других групп [22]. В совокупности полученные данные свидетельствуют о том, что кишечный микробиом на моделях ПАК ПЖ способствует прогрессированию заболевания и что удаление бактерий оказывает защитный эффект. Кроме того, микробиота относительно редких выживших после ПАК ПЖ животных в течение длительного времени обладает дифференциальным и защитным действием против прогрессирования ПАК ПЖ.

Кишечный микробиом как фактор риска развития ПАК ПЖ

Среди микробов, идентифицированных как факторы риска развития ПАК ПЖ [26], особый интерес представляет *Porphyromonas gingivalis* – внутриклеточный бактериальный патоген, ответственный за пародонтит. Метаанализ, включающий восемь исследований, выявил относительный риск 1,74 (95 % ДИ 1,41–2,15) и 1,54 (95 % ДИ 1,16–2,05) между пародонтитом и раком ПЖ, адентией и раком ПЖ соответственно [27]. Другой анализ с использованием образцов ополаскивателя для полости рта, взятых у 361 пациента с ПАК ПЖ и 371 лица сопоставимой контрольной группы, продемонстрировал увеличение риска ПАК ПЖ на 59 % при наличии *P. gingivalis* [24, 25]. В дальнейших исследованиях выявлен ускоренный рост опухоли в подкожных и ортотопических моделях ПАК ПЖ у мышей при введении *P. gingivalis* через внутрижелудочный зонд. Они подтвердили локализацию бактерий в ПЖ и возникающее в результате провоспалительное микроокружение опухоли, характеризующееся преобладанием нейтрофилов с повышенной секрецией хемокинов (CXCL1 и CXCL2) и эластазы. Интересно, что красный комплекс (*P. gingivalis*, *T. denticola* и *Tannerella forsythia* – основные патогены, вызывающие пародонтит) секретирует пептидиларгининдеиминазу (PAD), которая вызывает высвобождение нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs). Генерация NETs повышена как на человеческих, так и на мышинных моделях ПАК ПЖ и связана с неблагоприятными исходами у пациентов с метастазированием, фиброзом, пролиферацией и ослаблением иммунитета [28, 29].

В отдельном исследовании изучили потенциальное участие в инициации и прогрессировании ПАК ПЖ другого микроба полости

рта – *Fusobacterium nucleatum* [30]. Бактериальная нагрузка *F. nucleatum* была повышена в опухолях ПЖ по сравнению с соседними нормальными тканями, что указывает на потенциальную связь с ее онкогенезом. Дальнейшие эксперименты показали, что *F. nucleatum* инфицирует клетки ПЖ по механизму, управляемому *Far2*, и стимулирует выработку специфических цитокинов (GM-CSF, CXCL1, IL-8 и MIP-3α). Эти цитокины, а именно гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) и хемокиновый лиганд, содержащий C-X-C-мотив (CXCL1), играют ключевую роль в прогрессировании ПАК ПЖ. GM-CSF способствует пролиферации раковых клеток ПЖ, стимулируя их рост и распространение по организму. И наоборот, CXCL1, тесно связанный с воспалительными и иммунными реакциями, играет решающую роль в содействии метастазированию и придании устойчивости к химиотерапии клеткам рака ПЖ [31].

Показано, что *F. nucleatum* играет роль в повышении агрессивности ПАК ПЖ за счет изменений в микроокружении опухоли, связанных с иммунным ответом. *F. nucleatum* вызывает значительное повышение уровня CXCL1, который, связываясь с рецептором CXCR2, запускает ряд сигнальных путей, заметно влияющих на рост и миграцию опухоли. Авторы предполагают, что эта бактерия выполняет свою онкогенную роль, рекрутируя миелоидные клетки-супрессоры (MDSCs) и подавляя Т-клетки в микроокружении опухоли через ось CXCL1-CXCR2 паракринным образом, тем самым способствуя уклонению опухоли от иммунного надзора [30, 34]. Хотя исследования механизмов коинфекции *P. gingivalis* и *F. nucleatum in vitro* или на животных моделях отсутствуют, предполагается, что данные виды бактерий могут способствовать развитию рака ПЖ [34].

J. Chakladar et al. выявили связь между составом внутрипанкреатического микробиома и ключевыми аспектами прогрессирования ПАК ПЖ. Они идентифицировали 13 видов микробов, связанных с запущенными стадиями опухоли, при этом *Acidovorax ebreus* ассоциирован с более высокой степенью злокачественности опухоли. Установлена зависимость между специфическими микробами и модуляцией иммунитета. Так, *Citrobacter freundii* и *Pseudomonadales* связаны с провоспалительными реакциями, *M. hyopneumoniae* проявляет двойное действие, влияя на онкогенные пути и подавляя иммунитет. Присутствие *A. baumannii* и *M. hyopneumoniae* коррелирует с геномными изменениями, вызванными курением [32].

Интересно исследование бактериальных сообществ различных подтипов ПАК ПЖ (классический, базальноподобный и смешанный) с

использованием метагеномного секвенирования. Базальноподобный подтип определен как наиболее агрессивный, характеризующийся обилием специфических видов бактерий, таких как *Acinetobacter*, *Pseudomonas* и *Sphingopyxis*, тесно связанных с прогрессированием опухоли. Дальнейшее исследование функциональной роли базального микробиома выявило корреляции с путями воспаления и прогрессированием заболевания, *KRAS*-опосредованной передачей сигнала, репликацией ДНК [33].

Влияние микробиома на иммунную систему

Кишечный микробиом играет жизненно важную роль в обучении адаптивной и врожденной иммунной систем хозяина [35]. Взаимоотношения между бактериями и иммунной системой возникают не только вдоль собственной пластинки кишечника, но и во внекишечных участках [35]. ПАК ПЖ характеризуется как системной, так и локальной иммуносупрессией, которая ассоциирована с агрессивностью злокачественного новообразования [36, 37]. Показано, что лечение кишечного микробиома антибиотиками увеличивает Т-клеточную инфильтрацию и уменьшает количество MDSCs, менее выраженная общая инфильтрация Т-клетками связана с неблагоприятным прогнозом, в то время как повышенное внутриопухолевое соотношение Т-клеток CD8:CD4 увеличивает выживаемость [18, 29, 38, 39].

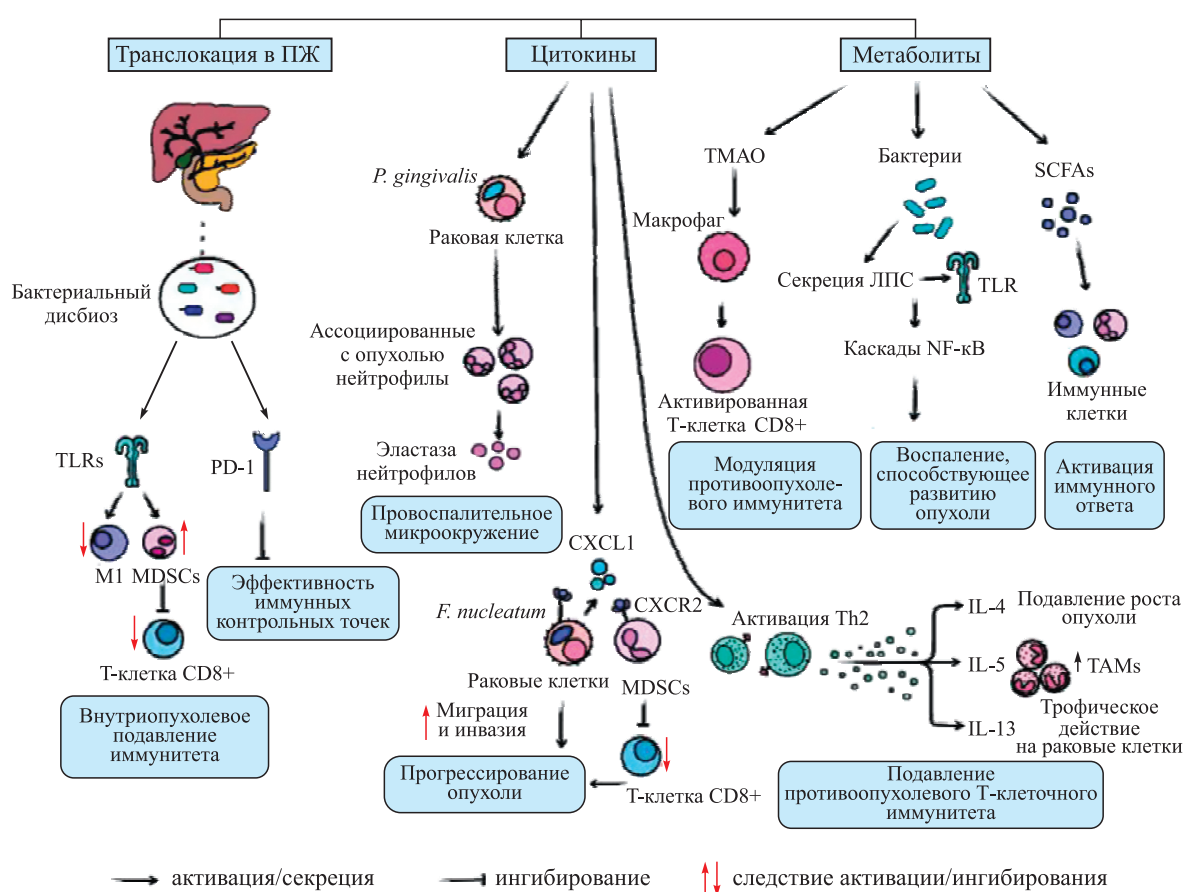
У пациентов, перенесших ПАК ПЖ в течение длительного времени с обогащением *Pseudoxanthomonas*, *Streptomyces* и *Saccharopolyspora*, обнаружена повышенная инфильтрация Т-клетками CD8+ [22]. У мышей с раком ПЖ с нокаутом онкогенного коллагена I типа выявлен уникальный внутриопухолевый микробиом с уменьшенным числом бактериоидов и увеличенным количеством кампилобактерий [40, 41]. У этих животных наблюдалась повышенная инфильтрация CD8-позитивными Т-клетками при снижении прогрессирования опухоли. Удаление микробиома в данной модели привело к угнетению инфильтрации Т-клетками CD8+ и снижению выживаемости, в то время как у мышей, которым вводили в желудок *P. gingivalis* или *Alternaria alternata*, инфильтрация опухоли CD8-позитивными Т-клетками существенно уменьшалась [41–43].

Дифференцировка субпопуляций лейкоцитов может оказывать различное влияние на онкогенез, нарушая хрупкий баланс про- и противоопухолевых Т-клеток в микроокружении опухоли. Например, клетки Th1 CD4+ проявляют противо-

опухолевый эффект, в то время как лимфоциты Th2 CD4⁺ способствуют прогрессированию опухоли [23, 38, 39]. Показано, что поляризация Th2 CD4⁺, связанная с раком, является результатом секреции стромального лимфопоэтина фибробластами тимуса и коррелирует со снижением выживаемости [44]. Известно, что дифференцировка наивных Т-хелперов в клетки Th17 CD4⁺ способствует опухолеобразованию при нескольких типах рака, включая ПАК ПЖ [34, 45]. Показано, что удаление микробиома при ПАК ПЖ привело к значительному увеличению численности Th1-клеток CD4⁺ в опухолевом микроокружении и существенному снижению количества Т-клеток,

секретирующих IL-17 и IL-10. Угнетения роста опухоли не наблюдалось, когда мышей лечили антителами к IL-17 α [24]. При избыточной экспрессии IL-17 наблюдалось ускоренное прогрессирование интраэпителиальной неоплазии ПЖ [45]. Аналогичные результаты с акцентированным фенотипом Th1, обнаруженные при абляции микробиома, указывают на возможность иммуногенного перепрограммирования и синергических эффектов антимикробной терапии с иммунотерапией [23].

На рисунке продемонстрированы основные механизмы влияния микробиома на прогрессирование опухоли ПЖ и иммунный ответ.



Механизмы, с помощью которых микробиом влияет на прогрессирование опухоли ПЖ и иммунный ответ [46]. *F. nucleatum* и *P. gingivalis* играют роль в повышении агрессивности за счет изменений в микроокружении, связанном с иммунитетом к опухоли. *F. nucleatum* вызывает значительное повышение уровня CXCL1, который, связываясь с рецептором CXCR2, запускает ряд сигнальных путей, влияющих на рост и миграцию опухоли. Бактериальные метаболиты (триметиламиноксид (ТМАО), липополисахарид (ЛПС)) модулируют противоопухолевый иммунитет. PD-1 – белок запрограммированной клеточной гибели 1 (programmed cell death protein 1)

Mechanisms by which the microbiome influences pancreatic tumor progression and immune response [46]. *Fusobacterium nucleatum* and *Porphyromonas gingivalis* play a role in increasing the aggressiveness of pancreatic ductal adenocarcinoma, through changes in the microenvironment associated with tumor immunity. *F. nucleatum* causes a significant increase in CXCL1 levels, which, by binding to the CXCR2 receptor, triggers a number of signaling pathways that markedly affect tumor growth and migration. Bacterial metabolites (trimethylamine-N-oxide, lipopolysaccharide) modulate antitumor immunity. PD-1 – programmed cell death protein 1

Потенциальные механизмы модулирования микробиомом иммунных реакций при ПАК ПЖ

Уникальный иммунный профиль ПАК ПЖ характеризуется преобладанием иммуносупрессорных клеток, таких как ассоциированные с опухолью макрофаги (tumor-associated macrophages, TAMs), Т-регуляторные клетки, Th2-клетки CD4+ и MDSCs, которые в совокупности препятствуют активации, пролиферации и действию эффекторных Т-клеток, в конечном итоге подавляя противоопухолевый Т-клеточный иммунитет и способствуя прогрессированию ПАК ПЖ [47]. Показано, что микробы в кишечнике и интрапанкреатической системе могут модулировать иммуносупрессивную внутриопухолевую среду при ПАК ПЖ, влияя на врожденный и адаптивный иммунный ответ [23], потенциальные механизмы суммированы в таблице.

Одной из предложенных моделей является перемещение микробиоты в ПЖ из полости рта или кишечника [48]. S. Pushalkar et al. проиллюстрировали, как транслокация специфической микробиоты способствует созданию иммуносупрессивного микроокружения опухоли ПАК ПЖ: она действует путем дифференциальной активации

селективных TLR на иммуносупрессивных моноцитарных клетках, что приводит к экспансии MDSCs и противовоспалительных M2-подобных TAMs, которые в свою очередь способствуют дифференцировке Т-клеток CD4+, одновременно подавляя экспансию цитотоксических CD8+ [23].

Другим механизмом, наряду с моделью транслокации, является высвобождение метаболитов микробного происхождения, побочных продуктов клеток или небольших молекул, которые влияют на иммунные реакции, вызывая воспаление и способствуя канцерогенезу [47]. Например, короткоцепочечные жирные кислоты, вырабатываемые полезными симбиотическими бактериями, усиливают иммунный ответ против опухолей, в частности, за счет усиления активности Т-клеток CD8+ [48], бутират ослабляет подавление провоспалительных сигналов в макрофагах (таких как опосредованные IL-6), ингибируя рост опухоли [49]. У пациентов с ПАК ПЖ наблюдалось снижение количества полезных бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты, что приводило к снижению противоопухолевого ответа Т-клеток CD8+ и косвенно усиливало стимулирующий опухоль эффект макрофагов [50]. ЛПС, компонент внешней поверхностной мембраны грамотрицательных бактерий, связывает

Потенциальные механизмы модулирования микробиомом иммунных реакций при ПАК ПЖ

Potential mechanisms of microbiome modulation of immune responses in pancreatic cancer

Механизм/модель	Описание	Вовлечение микробиома
Разнообразие микробиома и выживание	Более высокое разнообразие микробиома коррелирует с более длительной общей выживаемостью пациентов с ПАК ПЖ	Proteobacteria, Bacillota, Bacteroidota
Истощение кишечного микробиома	Изменение состава кишечного микробиома на мышиных моделях снижает общую опухолевую нагрузку и фиброз при ПАК ПЖ	Megasphaera, Bifidobacterium
Специфические микробные ассоциации	Колонизация <i>P. gingivalis</i> связана с повышенным риском ПАК ПЖ и ускоренным ростом опухоли на мышиных моделях	Porphyromonas gingivalis
Влияние микробиома на иммунитет	Дисбактериоз, связанный с ПАК ПЖ, влияет на активацию и дифференцировку иммунных клеток, Т-клеточную инфильтрацию и прогрессирование опухоли	Campylobacteriales, P. gingivalis, Alternaria
Транслокация микробиоты	Кишечные микробы мигрируют в ПЖ, активируя TLR и способствуя размножению MDSCs, TAMs, одновременно ингибируя цитотоксические Т-клетки CD8+	Bacillota, Bacteroidota
Микробные метаболиты	Короткоцепочечные жирные кислоты, такие как бутират, повышают активность Т-клеток CD8+ и ослабляют подавление провоспалительных сигналов в макрофагах. ЛПС активирует TLR, запуская выработку цитокинов и уклонение от иммунного надзора	Bacillota, Bacteroidota
Секреция цитокинов	Специфические штаммы бактерий индуцируют выработку IL-6, IL-10 и TGF-β, способствуя росту опухоли и уклонению от иммунного надзора путем ингибирования цитотоксических Т-клеток и NK-клеток	Bacillota, Bacteroidota, Akkermansia muciniphila

ся с TLR4 и TLR2 иммунных клеток, впоследствии рекрутируя молекулы-адаптеры MyD88 или TRIF, которые активируют мультифункциональные сигнальные пути MAPK и NF- κ B и запускают выработку воспалительных цитокинов, способствующих пролиферации раковых клеток [51]. Исследования показали, что ЛПС усиливает инвазивность клеток ПАК ПЖ за счет активации сигнального пути TLR/MyD88/NF- κ B [52]. Нарушение кишечного барьера способствует увеличению уровня циркулирующего ЛПС и накоплению ЛПС в тканях опухоли. Вначале продукция ЛПС усиливает присутствие Т-клеток CD3⁺ и CD8⁺, подавляя рост опухоли, однако длительное воздействие ЛПС способствует истощению Т-клеток. Более того, ЛПС повышает экспрессию лиганда белка PD-1 через активацию пути TLR4/MyD88/AKT/NF- κ B, запускает истощение и апоптоз лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль, тем самым способствуя ускользанию опухоли от иммунного ответа [52].

Интересно, что индол усиливает образование внешних мембранных микробиотических везикул и, соответственно, может позитивно влиять на транслокацию бактериальной ДНК в кровь. Именно индол, индол-3-ацетат и индол-3-лактат являются доминантными микробными катаболитами триптофана в кишечнике человека. Индол-3-ацетат значительно ослабляет продукцию медиаторов воспаления в макрофагах, индолальдегид повышает продукцию IL-22 иммунными клетками. IL-22 стимулирует продукцию антимикробных белков дефензина-2 и дефензина-3, в связи с чем данный цитокин вызывает значительный интерес в целях противовоспалительной и противoinфекционной иммунотерапии [53].

Считается, что основной метаболит триптофана кинуренин экспортируется в микроокружение опухоли, способствуя подавлению иммунитета, уклонению Т-лимфоцитов и выживанию раковых клеток [54]. Активация пути кинуренина и продукция метаболитов, образующихся при деградации триптофана, играют важную роль в развитии рака и метастазировании. Из-за иммуносупрессивного и потенциального прометастатического действия ферментов, связанных с метаболизмом триптофана, данный путь представляет собой многообещающую мишень противоопухолевой терапии. Однако нисходящие сигнальные пути, такие как активация рецептора ароматических углеводов (AhR), оказывают противоречивые биологические эффекты при различных видах рака – как про-, так и антиметастатические. В настоящее время в клинических испытаниях изу-

чаются различные препараты и виды комбинированной терапии, изменяющие путь кинуренина, и для полного выяснения их действия на различные типы рака необходимы дополнительные исследования. Кроме того, разработка комбинированных подходов, нацеленных как на путь кинуренина, так и на другие сигнальные пути, связанными с опухолевым ростом, может представлять собой многообещающую стратегию управления метастатической нагрузкой [55].

Помимо прямых взаимодействий и образования метаболитов, определенные штаммы бактерий могут индуцировать выработку IL-6, IL-10 и TGF- β , тем самым способствуя росту опухоли и ускользанию от иммунного надзора за счет избирательного ингибирования цитотоксических Т-клеток и естественных киллеров [23].

Заключение

Исследования микробиома достигли значительных успехов. Измененный состав микробиоты влияет на онкогенез, иммунный ответ и результаты лечения. Большее разнообразие микробиома коррелирует с более длительной выживаемостью у пациентов с ПАК ПЖ, что указывает на прогностические биомаркеры. Модели на мышах демонстрируют прямое влияние кишечной микробиоты на прогрессирование ПАК ПЖ, однако при трансплантации фекальной микробиоты возможно смягчение этого действия. Специфические виды микробов, такие как *P. gingivalis* и *F. nucleatum*, способствуют онкогенезу, модулируя микроокружение опухоли и иммунные реакции. Они благоприятствуют росту опухоли, метастазированию и резистентности к терапии. Более широкий микробиом ПЖ связан с ключевыми аспектами прогрессирования ПАК ПЖ, что находит отражение в патогенезе заболевания. Микробиом оказывает существенное влияние на подходы к иммунотерапии при ПАК ПЖ, воздействуя на результаты лечения. Различные методы, включая трансплантацию фекальной микробиоты, пробиотики, пребиотики, диетические модификации и антибиотики, могут регулировать кишечную микробиоту. Эти подходы изменяют микроокружение опухоли и улучшают результаты лечения, а диетические модификации обеспечивают потенциальный противоопухолевый эффект. Изучение микробных сообществ – перспективная и развивающаяся область науки. Внедрение результатов исследований микробиома в клиническую практику может повлиять на исходы онкологических заболеваний и определить ведущие терапевтические стратегии.

Список литературы / References

1. Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E., Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J. Clin.* 2022;72(1):7–33. doi: 10.3322/caac.21708
2. Wong M.C.S., Jiang J.Y., Liang M., Fang Y., Yeung M.S., Sung J.J.Y. Global temporal patterns of pancreatic cancer and association with socioeconomic development. *Scientific Reports.* 2017;7(1):3165. doi: 10.1038/s41598-017-02997-2
3. Franck C., Müller C., Rosania R., Croner R.S., Pech M., Venerito M. Advanced pancreatic ductal adenocarcinoma: Moving forward. *Cancers.* 2020;12(7):1955. doi: 10.3390/cancers12071955
4. Park W., Chawla A., O'Reilly E.M. Pancreatic cancer: A review. *JAMA.* 2021;326(9):851–862. doi: 10.1001/jama.2021.13027
5. Lin W., Noel P., Borazanci E.H., Lee J., Ammini A., Han I.W., Heo J.S., Jameson G.S., Fraser C., Steinbach M., ... Han H. Single-cell transcriptome analysis of tumor and stromal compartments of pancreatic ductal adenocarcinoma primary tumors and metastatic lesions. *Genome Medicine.* 2020;12(1):1–14. doi: 10.1186/s13073-020-00776-9
6. Lowery M.A., Jordan E.J., Basturk O., Ptashkin R.N., Zehir A., Berger M.F., Leach T., Herbst B., Askan G., Maynard H., ... O'Reilly E.M. Real-time genomic profiling of pancreatic ductal adenocarcinoma: potential actionability and correlation with clinical phenotype. *Clin. Cancer Res.* 2017;23(20):6094–6100. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0899
7. Hu T., Shukla S.K., Vernucci E., He C., Wang D., King R.J., Jha K., Siddhanta K., Mullen N.J., Attri K.S., ... Singh P.K. Metabolic rewiring by loss of *Sirt5* promotes Kras-induced pancreatic cancer progression. *Gastroenterology.* 2021;161(5):1584–1600. doi: 10.1053/j.gastro.2021.06.045
8. Wang S., Zheng Y., Yang F., Zhu L., Zhu X.Q., Wang Z.F., Wu X.L., Zhou C.H., Yan J.Y., Hu B.Y., ... Dong Q.Z. The molecular biology of pancreatic adenocarcinoma: translational challenges and clinical perspectives. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2021;6(1):249. doi: 10.1038/s41392-021-00659-4
9. Javadrashid D., Baghbanzadeh A., Derakhshani A., Leone P., Silvestris N., Racanelli V., Solimando A.G., Baradaran B. Pancreatic cancer signaling pathways, genetic alterations, and tumor microenvironment: the barriers affecting the method of treatment. *Biomedicines.* 2021;9(4):373. doi: 10.3390/biomedicines9040373
10. Yang Q., Zhang J., Zhu Y. Potential roles of the gut microbiota in pancreatic carcinogenesis and therapeutics. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022;12:872019. doi: 10.3389/fcimb.2022.872019
11. Heintz-Buschart A., Wilmes P. Human gut microbiome: Function matters. *Trends Microbiol.* 2018;26(7):563–574. doi: 10.1016/j.tim.2017.11.002
12. Fan Y., Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nat. Rev. Microbiol.* 2021;19(1):55–71. doi: 10.1038/s41579-020-0433-9
13. Nicoletti A., Paratore M., Vitale F., Negri M., Quero G., Esposto G., Mignini I., Alfieri S., Gasbarrini A., Zocco M.A., Zileri Dal Verme L. Understanding the conundrum of pancreatic cancer in the omics sciences era. *Int. J. Mol. Sci.* 2024;25(14):7623. doi: 10.3390/ijms25147623
14. Bagchi S., Yuan R., Engleman E.G. Immune checkpoint inhibitors for the treatment of cancer: clinical impact and mechanisms of response and resistance. *Annu. Rev. Pathol.* 2021;16:223–249. doi: 10.1146/annurev-pathol-042020-042741
15. Ansaldo E., Farley T.K., Belkaid Y. Control of immunity by the microbiota. *Annu. Rev. Immunol.* 2021;39:449–479. doi: 10.1146/annurev-immunol-093019-112348
16. Rinninella E., Raoul P., Cintoni M., Franceschi F., Miggianno G.A.D., Gasbarrini A., Mele M.C. What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. *Microorganisms.* 2019;7(1):14. doi: 10.3390/microorganisms7010014
17. McDonald J.A.K. *In vitro* models of the human microbiota and microbiome. *Emerg. Top. Life Sci.* 2017;1(4):373–384. doi: 10.1042/ETLS20170045
18. Halle-Smith J.M., Pearce H., Nicol S., Hall L.A., Powell-Brett S.F., Beggs A.D., Iqbal T., Moss P., Roberts K.J. Involvement of the gut microbiome in the local and systemic immune response to pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancers (Basel).* 2024;16(5):996. doi: 10.3390/cancers16050996
19. Gopalakrishnan V., Helmink B.A., Spencer C.N., Reuben A., Wargo J.A. The influence of the gut microbiome on cancer, immunity, and cancer immunotherapy. *Cancer Cell.* 2018;33(4):570–580. doi: 10.1016/j.ccell.2018.03.015
20. Shono Y., Docampo M.D., Peled J.U., Perobelli S.M., Velardi E., Tsai J.J., Slingerland A.E., Smith O.M., Young L.F., Gupta J., ... Jenq R.R. Increased GVHD-related mortality with broad-spectrum antibiotic use after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in human patients and mice. *Sci. Transl. Med.* 2016;8(339):339ra71. doi: 10.1126/scitranslmed.aaf2311
21. Schwenger K.J., Clermont-Dejean N., Allard J.P. The role of the gut microbiome in chronic liver disease: the clinical evidence revised. *JHEP Rep.* 2019;1(3):214–226. doi: 10.1016/j.jhepr.2019.04.004
22. Riquelme E., Zhang Y., Zhang L., Montiel M., Zoltan M., Dong W., Quesada P., Sahin I., Chandra V., San Lucas A., ... McAllister F. Tumor microbiome diversity and composition influence pancreatic cancer outcomes. *Cell.* 2019;178(4):795–806.e12. doi: 10.1016/j.cell.2019.07.008
23. Pushalkar S., Hundeyin M., Daley D., Zambirinis C.P., Kurz E., Mishra A., Mohan N., Aykut B.,

- Usyk M., Torres L.E., ... Miller G. The pancreatic cancer microbiome promotes oncogenesis by induction of innate and adaptive immune suppression. *Cancer Discov.* 2018;8(4):403–416. doi: 10.1158/2159-8290.CD-17-1134
24. Sethi V., Kurtom S., Tarique M., Lavania S., Malchiodi Z., Hellmund L., Zhang L., Sharma U., Giri B., Garg B., ... Dudeja V. Gut microbiota promotes tumor growth in mice by modulating immune response. *Gastroenterology.* 2018;155(1):33–37. doi: 10.1053/j.gastro.2018.04.001
25. Thomas R.M., Gharaibeh R.Z., Gauthier J., Beveridge M., Pope J.L., Guijarro M.V., Yu Q., He Z., Ohland C., Newsome R., ... Jobin C. Intestinal microbiota enhances pancreatic carcinogenesis in preclinical models. *Carcinogenesis.* 2018;39(8):1068–1078. doi: 10.1093/carcin/bgy073
26. Wei M.Y., Shi S., Liang C., Meng Q.C., Hua J., Zhang Y.Y., Liu J., Zhang B., Xu J., Yu X.J. The microbiota and microbiome in pancreatic cancer: more influential than expected. *Mol. Cancer.* 2019;18(1):97. doi: 10.1186/s12943-019-1008-0
27. Maisonneuve P., Amar S., Lowenfels A.B. Periodontal disease, edentulism, and pancreatic cancer: a meta-analysis. *Ann. Oncol.* 2017;28(5):985–995. doi: 10.1093/annonc/mdx019
28. Tan Q., Ma X., Yang B., Liu Y., Xie Y., Wang X., Yuan W., Ma J. Periodontitis pathogen *Porphyromonas gingivalis* promotes pancreatic tumorigenesis via neutrophil elastase from tumor-associated neutrophils. *Gut Microbes.* 2022;14(1):2073785. doi: 10.1080/19490976.2022.2073785
29. Pieterse E., Rother N., Garsen M., Hofstra J.M., Satchell S.C., Hoffmann M., Loeven M.A., Knaapen H.K., van der Heijden O.W.H., Berden J.H.M., Hilbrands L.B., van der Vlag J. Neutrophil extracellular traps drive endothelial-to-mesenchymal transition. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2017;37(7):1371–1379. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.309002
30. Ye C., Liu X., Liu Z., Pan C., Zhang X., Zhao Z., Sun H. *Fusobacterium nucleatum* in tumors: from tumorigenesis to tumor metastasis and tumor resistance. *Cancer Biol. Ther.* 2024;25(1):2306676. doi: 10.1080/15384047.2024.2306676
31. Udayasuryan B., Ahmad R.N., Nguyen T.T.D., Umaña A., Monét Roberts L., Sobol P., Jones S.D., Munson J.M., Slade D.J., Verbridge S.S. *Fusobacterium nucleatum* induces proliferation and migration in pancreatic cancer cells through host autocrine and paracrine signaling. *Sci. Signal.* 2022;15(756):eabn4948. doi: 10.1126/scisignal.abn4948
32. Chakladar J., Kuo S.Z., Castaneda G., Li W.T., Gnanasekar A., Yu M.A., Chang E.Y., Wang X.Q., Ongkeko W.M. The pancreatic microbiome is associated with carcinogenesis and worse prognosis in males and smokers. *Cancers (Basel).* 2020;12(9):2672. doi: 10.3390/cancers12092672
33. Guo W., Zhang Y., Guo S., Mei Z., Liao H., Dong H., Wu K., Ye H., Zhang Y., Zhu Y., ... Kong X. Tumor microbiome contributes to an aggressive phenotype in the basal-like subtype of pancreatic cancer. *Commun. Biol.* 2021;4(1):1019. doi: 10.1038/s42003-021-02557-5
34. Sethi V., Vitiello G.A., Saxena D., Miller G., Dudeja V. The role of the microbiome in immunologic development and its implication for pancreatic cancer immunotherapy. *Gastroenterology.* 2019;156(7):2097–2115. doi: 10.1053/j.gastro.2018.12.045
35. Tian T.T., Chen G., Sun K., Wang X.Y., Liu Y., Wang F.Q., Yang B., Liu J., Han J.Y., Tang D.X. Chan-Ling Gao alleviates intestinal mucosal barrier damage and suppresses the onset and progression of Colorectal cancer in AOM/DSS murine model. *Int. Immunopharmacol.* 2024;143(Pt 1):113193. doi: 10.1016/j.intimp.2024.113193
36. Zhu Y.H., Zheng J.H., Jia Q.Y., Duan Z.H., Yao H.F., Yang J., Sun Y.W., Jiang S.H., Liu D.J., Huo Y.M. Immunosuppression, immune escape, and immunotherapy in pancreatic cancer: focused on the tumor microenvironment. *Cell. Oncol. (Dordr.).* 2023;46(1):17–48. doi: 10.1007/s13402-022-00741-1
37. Gautam S.K., Batra S.K., Jain M. Molecular and metabolic regulation of immunosuppression in metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma. *Mol. Cancer.* 2023;22(1):118. doi: 10.1186/s12943-023-01813-y
38. Wang H., Chen L., Qi L., Jiang N., Zhang Z., Guo H., Song T., Li J., Li H., Zhang N., Chen R. A single-cell atlas of tumor-infiltrating immune cells in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Mol. Cell. Proteomics.* 2022;21(8):100258. doi: 10.1016/j.mcpro.2022.100258
39. Lee K.A., Shaw H.M., Bataille V., Nathan P., Spector T.D. Role of the gut microbiome for cancer patients receiving immunotherapy: Dietary and treatment implications. *Eur. J. Cancer.* 1990. 2020;138:149–155. doi: 10.1016/j.ejca.2020.07.026
40. Chen Y., Yang S., Tavormina J., Tampe D., Zeisberg M., Wang H., Mahadevan K.K., Wu C.J., Sugimoto H., Chang C.C., ... Kalluri R. Oncogenic collagen I homotrimers from cancer cells bind to $\alpha 3 \beta 1$ integrin and impact tumor microbiome and immunity to promote pancreatic cancer. *Cancer Cell.* 2022;40(8):818–834.e9. doi: 10.1016/j.ccell.2022.06.011
41. Guan S.W., Lin Q., Yu H.B. Intratumour microbiome of pancreatic cancer. *World J. Gastrointest. Oncol.* 2023;15(5):713–730. doi: 10.4251/wjgo.v15.i5.713
42. Tan Q., Ma X., Yang B., Liu Y., Xie Y., Wang X., Yuan W., Ma J. Periodontitis pathogen *Porphyromonas gingivalis* promotes pancreatic tumorigenesis via neutrophil elastase from tumor-associated neutrophils. *Gut Microbes.* 2022;14(1):2073785. doi: 10.1080/19490976.2022.2073785
43. Alam A., Levanduski E., Denz P., Villavicencio H.S., Bhatta M., Alhorebi L., Zhang Y., Gomez E.C., Morreale B., Senchanthisai S., ... Dey P. Fungal myco-

biome drives IL-33 secretion and type 2 immunity in pancreatic cancer. *Cancer Cell*. 2022;40(2):153–167. e11. doi: 10.1016/j.ccell.2022.01.003

44. Protti M.P., de Monte L. Thymic stromal lymphopoietin and cancer: Th2-dependent and -independent mechanisms. *Front. Immunol.* 2020;11:2088. doi: 10.3389/fimmu.2020.02088

45. Li J., Betzler C., Lohneis P., Popp M.C., Qin J., Kalinski T., Wartmann T., Bruns C.J., Zhao Y., Popp F.C. The IL-17A/IL-17RA axis is not related to overall survival and cancer stem cell modulation in pancreatic cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(6):2215. doi: 10.3390/ijms21062215

46. Tabrizi E., Pourteymour Fard Tabrizi F., Mahmoud Khaled G., Sestito M.P., Jamie S., Boone B.A. Unraveling the gut microbiome's contribution to pancreatic ductal adenocarcinoma: mechanistic insights and therapeutic perspectives. *Front. Immunol.* 2024;15:1434771. doi: 10.3389/fimmu.2024.1434771

47. Falcomatà C., Bärthel S., Schneider G., Rad R., Schmidt-Supprian M., Saur D. Context-specific determinants of the immunosuppressive tumor microenvironment in pancreatic cancer. *Cancer Discovery*. 2023;13(2):278–297. doi: 10.1158/2159-8290.CD-22-0876

48. Luu M., Riester Z., Baldrich A., Reichardt N., Yuille S., Busetti A., Klein M., Wempe A., Leister H., Raifer H., ... Visekruna A. Microbial short-chain fatty acids modulate CD8+ T cell responses and improve adoptive immunotherapy for cancer. *Nat. Commun.* 2021;12(1):4077. doi: 10.1038/s41467-021-24331-1

49. Singh V., Lee G., Son H., Koh H., Kim E.S., Unno T., Shin J.H. Butyrate producers, “The Sentinel of Gut”: Their intestinal significance with and beyond butyrate, and prospective use as microbial therapeutics. *Front. Microbiol.* 2023;13:1103836. doi: 10.3389/fmicb.2022.1103836

50. Chen Z., Zhang S., Dong S., Xu H., Zhou W. Association of the microbiota and pancreatic cancer: opportunities and limitations. *Front. Immunol.* 2022;13:844401. doi: 10.3389/fimmu.2022.844401

51. Ислаев А.А., Чибирова Т.Т., Такоева Е.А., Кокаев Р.И. Липополисахарид-индуцированная модель воспаления в клеточных культурах. *Гены и клетки*. 2022;17(4):19–30. doi: 10.23868/gc375311

Islaev A.A., Chibirova T.T., Takoeva E.A., Kokaev R.I. Lipopolysaccharide-induced model of inflammation in cells culture. *Geny i kletki = Genes and Cells*. 2022;17(4):19–30. [In Russian]. doi: 10.23868/gc375311

52. Yin H., Pu N., Chen Q., Zhang J., Zhao G., Xu X., Wang D., Kuang T., Jin D., Lou W., Wu W. Gut-derived lipopolysaccharide remodels tumoral microenvironment and synergizes with PD-L1 checkpoint blockade via TLR4/MyD88/AKT/NF-κB pathway in pancreatic cancer. *Cell Death Dis.* 2021;12(11):1033. doi: 10.1038/s41419-021-04293-4

53. Шатова О.П., Шестопалов А.В. Метаболизм триптофана: новый взгляд на роль триптофановых производных в организме человека. *Успехи соврем. биол.* 2023;143(1):3–15. doi: 10.31857/S0042132423010076

Shatova O.P., Shestopalov A.V. Tryptophan metabolism: a new look at the role of tryptophan derivatives in the human body. *Uspekhi sovremennoy biologii = Biology Bulletin Reviews*. 2023;143(1):3–15. [In Russian]. doi: 10.31857/S0042132423010076

54. Venkateswaran N., Conacci-Sorrell M. Kynurenine: an oncometabolite in colon cancer. *Cell Stress*. 2020;4(1):24–26. doi: 10.15698/cst2020.01.210

55. Basson C., Serem J.C., Hlophe Y.N., Bipath P. The tryptophan–kynurenine pathway in immunomodulation and cancer metastasis. *Cancer Med.* 2023;12(18):18691–18701. doi: 10.1002/cam4.6484

Сведения об авторах:

Зайцев Даниил Васильевич, ORCID: 0009-0008-1546-770X, e-mail: zajcevdaniil951@gmail.com

Трухачева Елизавета Станиславовна, ORCID: 0009-0009-7127-9209, e-mail: trukhacheva03@bk.ru

Давидович Наталия Валерьевна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-6414-9870, e-mail: nvdavidovich@gmail.com

Кукалевская Наталья Николаевна, ORCID: 0000-0003-3371-1485, e-mail: n.kukalevskaya@yandex.ru

Information about authors:

Daniil V. Zaitsev, ORCID: 0009-0008-1546-770X, e-mail: zajcevdaniil951@gmail.com

Elizaveta S. Trukhacheva, ORCID: 0009-0009-7127-9209, e-mail: trukhacheva03@bk.ru

Nataliya V. Davidovich, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-6414-9870 e-mail: nvdavidovich@gmail.com

Natalia N. Kukalevskaya, ORCID: 0000-0003-3371-1485, e-mail: n.kukalevskaya@yandex.ru

Поступила в редакцию 09.11.2024

После доработки 05.02.2025

Принята к публикации 03.03.2025

Received 09.11.2024

Revision received 05.02.2025

Accepted 03.03.2025

Клетки пуповины и пуповинной крови, перспективные для биобанкирования: систематический обзор

В.В. Криштоп¹, М.И. Лобанова², Р.И. Глушаков¹, А.А. Семенов^{1,3}, Д.В. Овчинников¹,
А.В. Анисин¹

¹ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова Минобороны России
194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6Ж

² Главное военно-медицинское управление Минобороны России
119160, г. Москва, ул. Знаменка, 14

³ Санкт-Петербургский государственный университет
199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7-9

Резюме

Биобанки создаются и функционируют в интересах государственной безопасности, лечения социально-значимых заболеваний. Высокая востребованность биобанкирования пуповины и пуповинной крови привела к возникновению специализированных структур – банков пуповинной крови. Цель исследования – систематизировать литературные данные о клеточном составе пуповины и пуповинной крови как объекте биобанкирования.

Материал и методы. В обзор включены литературные источники, включающие данные о клеточном составе пуповины и пуповинной крови как объекте биобанкирования, представленные в базах данных eLibrary, PubMed, Scopus. **Результаты и их обсуждение.** Пуповинная кровь существенно отличается от крови новорожденного даже в первые часы его жизни. В состав пуповины и пуповинной крови входят стволовые клетки (мезенхимальные, гемопоэтические, нейральные, очень маленькие, похожие на эмбриональные (very small embryonic-like stem cells, VSELSC), эндотелиальные предшественники), дифференцированные клетки гематогенного дифферона (моноциты, гранулоциты, лимфоциты), а также секретируемые ими экзосомы. Дифференцированные клетки гематогенного дифферона отличаются снижением фагоцитарной и цитотоксической активности, что ассоциировано со способностью экзосом мононуклеаров ингибировать воспаление, пролиферацию клеток и продукцию цитокинов, а также способствовать переходу от фенотипа Th₁ или Th₁₇ к фенотипу Т-регуляторных лимфоцитов. Пуповинная кровь является богатым источником Т-клеток с мощной супрессивной активностью. В зависимости от клетки-продуцента, экзосомы могут обладать разными модулирующими характеристиками. Мезенхимальные стволовые клетки пупочного канатика отличаются высоким клоногенным потенциалом, пролиферативной активностью и относительно низкой способностью дифференцироваться в сторону линии адипоцитов. Наличие нейральных стволовых клеток в пуповинной крови может объяснять высокую эффективность клеточной терапии повреждений нервной системы с использованием пуповины и пуповинной крови. **Заключение.** Биобанкирование клеток пуповины и пуповинной крови является перспективным направлением регенераторной медицины. Наибольшие перспективы в области клеточной терапии и производства экзосом открывает раздельная криоконсервация мезенхимальных, гемопоэтических, нейральных стволовых клеток и VSELSC. Источником дополнительной информации для развития направления может стать изучение естественного микроокружения стволовых клеток – лейкоцитов пуповинной крови, а также развитие прикладных аспектов биобанкирования пуповины и пуповинной крови и аннотирования клеточного состава биообразцов.

Ключевые слова: клетки, биобанк, пуповина, пуповинная кровь, клеточный состав.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Семенов А.А., e-mail: semfeodosia82@mail.ru

Для цитирования. Криштоп В.В., Лобанова М.И., Глушаков Р.И., Семенов А.А., Овчинников Д.В., Анисин А.В. Клетки пуповины и пуповинной крови, перспективные для биобанкирования: систематический обзор. Сиб. науч. мед. ж. 2025;45(2):30–40. doi: 10.18699/SSMJ20250203

Umbilical cord and cord blood cells promising for biobanking

V.V. Chrishtop¹, M.I. Lobanova², R.I. Glushakov¹, A.A. Semenov^{1,3}, D.V. Ovchinnikov¹, A.V. Anisin¹

¹ Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation
194044, Saint-Petersburg, Akademika Lebedeva st., 6Zh

² Main Military Medical Directorate of the Ministry of Defense of the Russian Federation
119160, Moscow, Znamenka st., 14

³ Saint-Petersburg State University
199034, Saint-Petersburg, Universitetskaya emb., 7–9

Abstract

Biobanks are created and operate in the interests of state security and the treatment of socially significant diseases. The high demand for biobanking of umbilical cord and cord blood has led to the emergence of specialized structures – Umbilical Cord Blood Banks. The aim was to systematize the literature data on the cellular composition of the umbilical cord and umbilical cord blood as an object of biobanking. **Material and methods.** The review includes literature sources containing data on the cellular composition of the umbilical cord and umbilical cord blood as an object of biobanking, provided by the eLibrary, PubMed, and Scopus databases. **Results and discussion.** Umbilical cord blood is significantly different from the blood of a newborn, even in the first hours of his life. The umbilical cord and umbilical cord blood contain stem cells (mesenchymal, hematopoietic, neural, very small embryonic-like, endothelial progenitors), differentiated cells of the hematogenous differon (monocytes, granulocytes, lymphocytes), as well as exosomes secreted by all of them. Differentiated cells of hematogenous differon are characterized by a decrease in phagocytic and cytotoxic activity, which is associated with the ability of mononuclear cell exosomes to inhibit inflammation, cell proliferation and cytokine production, and promote the transition from the Th1 or Th17 phenotype to the T-regulatory lymphocyte phenotype. Umbilical cord blood is a rich source of T cells with potent suppressive activity. Depending on the producing cell, exosomes may have different modulating characteristics. Mesenchymal stem cells of the umbilical cord are distinguished by high clonogenic potential, proliferative activity and a relatively low ability to differentiate towards the adipocyte lineage. The presence of neural stem cells in umbilical cord blood may explain the high effectiveness of cell therapy for damage to the nervous system using umbilical cord and umbilical cord blood. **Conclusions.** Biobanking of umbilical cord cells and umbilical cord blood is a promising area of regenerative medicine. The greatest prospects in the field of cell therapy and exosome production are opened by separate cryopreservation of mesenchymal, hematopoietic, neural and very small embryonic-like stem cells. A source of additional information for the development of this area can be the study of the natural microenvironment of stem cells - umbilical cord blood leukocytes, as well as the development of applied aspects of biobanking of umbilical cord and umbilical cord blood and annotation of the cellular composition of bio-samples.

Key words: cells, biobank, umbilical cord, cord blood, cellular composition.

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

Correspondence author. Semenov A.A., e-mail: semfeodosia82@mail.ru

Citation. Chrishtop V.V., Lobanova M.I., Glushakov R.I., Semenov A.A., Ovchinnikov D.V., Anisin A.V. Umbilical cord and cord blood cells promising for biobanking. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(2):30–40. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250203

Введение

Персонализированная медицина стоит на четырех столпах: 1) «омиксные» методы (протеомика, метаболомика, эпигеномика), 2) системная медицина, 3) биоинформатика и 4) биобанкирование [1]. Именно биобанкирование является одним из важнейших элементов современной инфраструктуры как персонализированной медицины, так и биомедицинских исследований. Биобанки создаются и функционируют в интересах государствен-

ной безопасности, изучения и лечения социально значимых заболеваний. В мире насчитывается несколько десятков крупных биобанков национального масштаба и несколько сотен более мелких, которые хранят сыворотку и плазму крови, образцы ДНК и другой биоматериал.

В пуповинной крови содержится большое количество кроветворных стволовых клеток (СК), которые сегодня успешно применяются в практическом здравоохранении для лечения более 100

различных заболеваний [2]. Аутогенная эритроцитарная масса пуповинной крови по качественному составу существенно превосходит донорскую кровь по целому ряду показателей [3, 4].

Высокая востребованность биобанкирования пуповины и пуповинной крови привела к возникновению специализированных структур – банков пуповинной крови (Cord Blood Bank), предназначенных для хранения в криогенных условиях пуповинной крови и выделенных из нее клеток [5]. Так, в 2003 г. на базе ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России был создан «Гемабанк» – коммерческий персональный биобанк, специализирующийся на хранении клеток пуповинной крови, клеток и ткани пупочного канатика. В настоящее время в базе «Гемабанка» находится более 36 тыс. биообразцов, в том числе гемопоэтических СК пуповинной крови, а также образцы мезенхимальных СК и ткани пупочного канатика [6]. Для ускорения процессов утверждения различных протоколов для исследований и применения пуповинной крови в России в 2019 г. зарегистрирована ассоциация специалистов и организаций в области заготовки, хранения и применения клеток пуповинной крови и клеточных технологий РУСКОРД. В настоящее время ассоциация РУСКОРД объединяет два донорских банка пуповинной крови и банки персонального хранения, в том числе «Гемабанк» (Москва), «МЦ Династия» (Самара), «Покровский банк стволовых клеток» (Санкт-Петербург), Уфимский банк стволовых клеток, Банк пуповинной крови (Владивосток) и «Био-Банкинг Солюшнс» (Москва). [2].

Стремление повысить эффективность препаратов пуповинной крови для решения широкого спектра клинических и медико-биологических задач, связанных с биобанкированием, определяет необходимость детализации информации о ее клеточном составе. В то же время существующие обзоры связаны с изучением нормативной базы или организационно-административного опыта [1, 2, 6] или унификацией процессов биобанкирования [5]. Наиболее близкой является обзорная работа Ю.А. Романова и соавт., которая, однако, сфокусирована на клинических результатах применения препаратов пуповинной крови в интересах клеточной и регенеративной медицины, в то время как данные о ее клеточном составе недостаточно структурированы, а сведения об экзосомах отсутствуют [3], что определяет необходимость актуализации и систематизации данных о клеточном составе пуповинной крови.

Цель исследования – систематизировать литературные данные о клеточном составе пуповины и пуповинной крови как объекте биобанкирования.

Материал и методы

Проведен систематический обзор данных о клеточном составе пуповины и пуповинной крови как объекте биобанкирования в соответствии с руководящими принципами предпочтительных элементов отчетности для систематических обзоров (PRISMA). Объектом исследования были гуморальные факторы пуповинной крови, постклеточные структуры – эритроциты и тромбоциты, а также клетки других провизорных органов. Рассматривались только опубликованные работы, в анализ не включали тезисы и материалы конференций. Два исследователя независимо друг от друга осуществляли поиск публикаций в электронных базах данных (PubMed, Medline, Scopus, «КиберЛенинка», eLibrary.ru), опубликованных на русском и английском языках в период с января 2005 г. по апрель 2024 г. Поисковый запрос включал следующие слова и их комбинации: «biobanking», «cord blood», «umbilical cord», «cryopreservation», «exosomes», «stem cells», «lymphocytes», «granulocytes», «mononuclear cells», «биобанкинг», «пуповинная кровь», «пуповина», «криоконсервация», «экзосомы», «стволовые клетки», «лимфоциты», «гранулоциты», «моноклеары».

Результаты

Пупочный канатик человека при нормальной доношенной беременности формируется на пятой неделе, к моменту родов его масса составляет около 40 г, диаметр – в среднем 1,5 см [7]. Пуповинная кровь существенно отличается от крови новорожденного даже в первые часы его жизни, поскольку имеет другой клеточный состав, который объясняется быстропроходящими последствиями родового стресса [8]. Он представлен как СК, так и дифференцированными представителями гематогенного дифферона (рисунок): лейкоцитами $((17,24 \pm 0,16) \times 10^9/\text{л})$, нейтрофилами $((8,41 \pm 0,1) \times 10^9/\text{л})$, лимфоцитами $((5,54 \pm 0,06) \times 10^9/\text{л})$, моноцитами $((2,42 \pm 0,03) \times 10^9/\text{л})$, эозинофилами $((0,64 \pm 0,01) \times 10^9/\text{л})$, базофилами $((0,23 \pm 0,01) \times 10^9/\text{л})$ [10]. Кроме количественных, лейкоциты пуповинной крови имеют ряд существенных качественных особенностей, отличающих их от клеток крови взрослого.



Клеточный состав пуповинной крови; VSELSC (very small embryonic-like stem cells) – очень маленькие, похожие на эмбриональные, СК

Cellular composition of umbilical cord blood; VSELSC – very small embryonic-like stem cells

Лейкоциты

Нейтрофильные гранулоциты

Нейтрофильные гранулоциты – самые многочисленные клетки пуповинной крови. В отличие от нейтрофилов взрослых, они не способны эффективно реализовывать Fas-опосредованный апоптоз. Снижение чувствительности к апоптотическим стимулам в нейтрофилах пуповинной крови объясняется низкой поверхностной экспрессией рецептора Fas, снижением активности внутриклеточной проапоптотической каспазы-3 и проапоптотических белков, таких как Siglec-9 и SHP-1 [9]. Более того, неонатальные нейтрофилы не способны к гибели путем нетоза, поскольку не могут создавать нейтрофильные внеклеточные ловушки (NETs), состоящие из гранул цитоплазмы и фибриллярных компонентов хроматина ядра (в основном ДНК) и предназначенные для уничтожения внеклеточных патогенов. Кроме того, неонатальные нейтрофилы имеют сниженную фагоцитарную активность, также у них нарушена способность расщеплять попавшие в клетку патогены.

Моноциты и макрофаги

Популяции антигенпредоставляющих пуповинной клеток крови немногочисленны и содержат меньше МНС-II, CD80 и CD86 по сравнению с клетками взрослых, что указывает на их неспособность полностью активировать антигенспецифические Т- и В-клеточные ответы. В макрофагах пуповинной крови повышена экспрессия гена

IL-27 – цитокина, влияющего на Th1-ответ [10], что делает их восприимчивыми к микробным инфекциям и нарушению иммунного ответа на большинство вакцин.

Т-лимфоциты

Наивные Т-лимфоциты экспрессируют фенотипы, подобные фенотипам клеток взрослых, изоформ CD45RA и ко-стимулирующих мембранных белков CD27 (рецептор из семейства рецепторов фактора некроза опухоли) и CD28 (участвует в ко-стимуляции, необходимой для активации Т-клеток). Они также демонстрируют аналогичный или даже более сильный иммунный ответ Th1 на некоторые вакцины, такие как БЦЖ, по сравнению с клетками взрослых. Наивные Т-лимфоциты CD4⁺ пуповинной крови в большей степени склонны к выработке IL-4, IL-5 и IL-13, чем их аналоги у взрослых [11]; Th17-клеток мало или они полностью отсутствуют [12]. Исследования пуповинной крови человека продемонстрировали дефицит как величины, так и цитотоксической активности неонатального ответа Т-клеток CD8⁺, однако она является богатым источником незрелых Т-клеток [13] с мощной супрессивной активностью [14]. Т-регуляторные лимфоциты достаточно часто встречаются в пуповинной крови человека, составляя около 12 % от Т-клеток CD4⁺ [12].

Первые Т-клетки тимуса эмбрионов, $\gamma\delta$, составляют 1–5 % лимфоцитов периферической крови взрослых, в пуповинной крови их количество снижено. $\gamma\delta$ -Т-клетки одними из первых

реагируют на микробные инфекции, в том числе вызванные *Mycobacterium Tuberculosis*, *Listeria monocytogenes* и *Brucella abortus* [15]. Они продуцируют большое количество IFN- γ и обладают цитотоксической активностью. Основными субпопуляциями $\gamma\delta$ -Т-клеток в пуповинной крови человека являются лимфоциты с рецепторами V δ 1 и V γ 1 (V γ 1V δ 1) (доминантная субпопуляция) и V γ 2V δ 2 (встречается реже).

В-лимфоциты

Наивные, неактивированные В-лимфоциты пуповинной крови имеют ограниченный репертуар поверхностных иммуноглобулинов. Лимфоциты В1 функционально отличаются от В2-клеток своей способностью к естественной генерации IgM, благодаря чему они играют важную роль в ранней защите от бактериальных и вирусных инфекций [16]. Хотя В1-клетки экспрессируют антитела с ограниченным репертуаром распознаваемых антигенов, показано, что они защищают от бактериальных патогенов, таких как *Borrelia hermsii* и *Streptococcus pneumoniae*.

NK-клетки

Количество NK-клеток в пуповинной крови больше, чем у взрослых [12], но их цитотоксичность, способность быстро лизировать клетки-мишени, не подвергаясь дифференцировке, в 3 раза меньше. Также NK-клетки пуповинной крови характеризуются снижением количества цитоплазматических гранул и способности к дегрануляции, экспрессии мРНК и белка TLR3, они не продуцируют IFN- γ в ответ на полиинозин-полицитидиловую кислоту [poly(I:C)]. Наличие простагландинов и других растворимых факторов в пуповинной крови человека, а также повышенное количество Т-регуляторных лимфоцитов могут способствовать дефектам функции NK-клеток [17]. Однако их способность экспрессировать CD16 (Fc γ RIII) и проявлять антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность сравнима со собственными клетками взрослых людей.

СК

Менее многочисленной, но более перспективной для биобанкирования группой клеток пуповинной крови и пуповины являются СК, значительно различающиеся по своим потенциям.

Мезенхимальные СК

СК пуповинной крови и пуповины представлены прежде всего мезенхимальными стволовыми клетками (МСК). МСК, мультипотентные негемопоэтические СК [18], находятся в ткани пуповины либо в виде периваскулярных клеток,

либо содержатся в Вортоновом студне [19], эти анатомические особенности необходимо учитывать при биобанкировании. Если попытаться криоконсервировать целую неповрежденную необработанную ткань, МСК будут повреждены и погибнут. Поэтому необходимо либо измельчить ткань перед криоконсервацией, либо ферментативно расщепить, а затем заморозить выделенные из ткани МСК – так же, как это обычно делается для суспензии отдельных клеток. СК пуповинной крови при криоконсервации сохраняют свою жизнеспособность и биологическую активность на протяжении неограниченного времени при условии соблюдения температурного режима (-150°C и ниже). Обычно в криохранилищах поддерживается режим в пределах от -170 до -196°C [20].

Единого устоявшегося мнения о морфологии МСК не существует: одни исследователи предполагают, что МСК могут быть идентичны перикариотам, формируя их субпопуляцию и отличаясь только иммуногистохимически, другие роль морфологического двойника МСК отводят адвентициальным клеткам [21]. При культивировании *in vitro* выделяют три морфологических типа МСК: веретенообразные пролиферирующие клетки, напоминающие фибробласты (тип I); крупные плоские клетки с четко выраженными структурами цитоскелета, с гранулами внутри цитоплазмы (тип II); мелкие круглые клетки с высокой способностью к самообновлению (тип III). Данные о наличии особенностей в дифференцировке вышеуказанных морфологических типов на сегодняшний день носят противоречивый характер [21].

Обнаружено несколько источников МСК: Вортонов студень в пуповине, пуповинная кровь, костный мозг, жировая ткань, пульпа зуба, соединительная ткань апикального сосочка у корня зуба и периодонтальной связки; они содержатся в плаценте, околоплодных водах, дерме кожи, волосяных фолликулах и миндалинах [22]. Исследователи также обнаружили МСК в желтых связках позвоночника, эндометрии, менструальной и периферической крови, грудном молоке человека. МСК пупочного канатика обладают потенциалом дифференцироваться в различные типы клеток, такие как хондроциты, остециты, кардиомиоциты, клетки поджелудочной железы и др. [23]. МСК, полученные из разных тканей, обладают схожей морфологией, клоногенной способностью и иммунофенотипом, но различаются по скорости пролиферации и потенциалу дифференцировки (табл. 1).

В отличие от МСК красного костного мозга и жировой ткани, МСК пупочного канатика показали относительно низкую способность дифференцироваться в сторону линии адипоцитов [25],

Таблица 1. Функциональные особенности МСК, полученных из разных источников [24]

Table 1. Functional features of mesenchymal stem cells obtained from different sources [24]

Функциональная особенность	Источник МСК			
	Пупочный канатик	Красный костный мозг	Жировая ткань	Плацента
Пролиферация	+++	++++	++	+
Продолжительность жизни	++	+	+++	++++
Клоногенный потенциал	++++	+++	+	++
Остеогенная дифференцировка	+	+	+	+
Хондрогенная дифференцировка	+	+	+	+
Адипогенная дифференцировка	—	+	+	—

Примечание. Пролиферативный потенциал определялся по времени удвоения популяции МСК, клоногенный – с помощью анализа колониеобразующих единиц фибробластов, продолжительность жизни МСК оценивалась как общее количество последовательных пассажей клеток до достижения репликативного старения.

такая же особенность характерна и для МСК, полученных из плацентарных микроворсинок. МСК обладают противовоспалительными и иммуносупрессивными свойствами, деактивируя моноциты и дендритные клетки, они могут ингибировать пролиферацию и функцию основных популяций иммунных клеток, включая Т-, В-лимфоциты и NK-клетки [26].

МСК пупочного канатика были успешно опробованы в I–III фазах клинических исследований лечения сердечной недостаточности, пигментного ретинита, болезни Крона, ревматоидного артрита, цирроза печени, COVID-19, сахарного диабета 1-го и 2-го типа, трофических язв, артроза, бокового амиотрофического склероза, деменции, мышечной дистрофии, детского церебрального паралича, расстройств аутистического спектра и других заболеваний. До сих пор остается открытым вопрос, касающийся эффективности использования СК пуповинной крови в регенеративной медицине, так как большинство исследований не являются контролируемыми и носят исключительно доказательный характер. Прежде всего это связано с недостаточностью данных жизнеспособности длительно сохраняемых СК [27].

МСК – не единственные СК, локализующиеся в пупочном канатике и пуповинной крови. Описаны как МСК-подобные клетки с другим спектром дифференцировки (табл. 2), включающим в себя производные всех трех зародышевых листков [28], так и группа СК с более узким спектром дифференцировки [29].

Гемопозитические СК (ГСК) и клетки-предшественники

В 1 мл пуповинной крови содержится около 25000 гемопозитических предшественников. Однако в трансплантатах пуповинной крови ГСК меньше (в единице объема), чем в трансплантатах, полученных из костного мозга или при выделении (мобилизации) СК из периферической крови, поэтому восстановление иммунитета при их применении у взрослых, как правило, медленное [31]. Одновременно использование ГСК оказывается более успешным у детей, чья масса тела меньше 60 кг. Кроме того, применение пуповинной крови ассоциировано с более высоким риском развития инфекционных осложнений и смерти в раннем посттрансплантационном периоде. В то же время по сравнению с клетками взрослых субъектов ГСК, полученные из пупо-

Таблица 2. Классификация СК пуповины [30]

Table 2. Classification of umbilical cord stem cells [30]

Уровень детерминации СК	Потенциал дифференцировки	Дефинитивные ткани или СК (пример)
Тотипотентная	Все зародышевые и внезародышевые ткани	Зигота
Мультипотентная	Все ткани эмбриона	МСК
Олигопотентная	Все клетки в пределах одного дифферона или в пределах одного органа	Гемопозитическая СК Нейрогенная СК Остеохондральная СК
Унипотентная	Последовательность клеток дифферона, заканчивающаяся одной клеткой с терминальной дифференцировкой	Предшественник макрофагов

винной крови, обладают более высоким потенциалом пролиферации и экспансии, а также способностью к самообновлению [32].

Нейральные СК – группа олигопотентных СК пуповинной крови, представленная негемопозитическими, мультипотентными, клонально-негативными клетками, способными к устойчивой нейрональной дифференцировке; их наличие в пуповинной крови может объяснять высокую эффективность экспериментального лечения повреждений нервной системы [33]. **Эпителиальные СК** – унипотентные СК, могут быть выделены вместе с МСК из оболочки пупочного канатика. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что их можно использовать для лечения стойких дефектов эпителия роговицы и для косметического улучшения кожи [34]. **Эндотелиальные предшественники** – унипотентные СК, входят в состав пуповинной крови, могут индуцировать неоваскулогенез [35]. **VSELSC** – клетки диаметром 3–5 мкм с регенеративным потенциалом, превышающим потенциал МСК. Однако их дифференцировка в клетки поврежденных тканей встречается очень редко, что определяет необходимость применения методов геномного импринтинга для разработки эффективных схем терапии [36].

Экзосомы

На сегодняшний день сложился консенсус, согласно которому преобладающим механизмом, обеспечивающим репаративные эффекты МСК, являются паракринные эффекты, а не трасдифференцировка СК [37]. Их обеспечивают небольшие (40–100 нм) внеклеточные везикулы – экзосомы, которые являются продуктом внутриклеточного мембранного конвейера, а именно эндосом, и играют важную роль в межклеточной коммуникации посредством транспорта малых РНК [38]. Напротив, микровезикулы имеют диаметр 50–1000 нм и возникают вследствие наружного отпочковывания клеточной мембраны [18]. К преимуществам экзосом относятся удобство применения и большая простота при хранении, а высокая эффективность при использовании позволяет заменить ими клеточную терапию [39].

Экзосомы мононуклеарных клеток пуповинной крови богаты CD63 и имеют размер менее 200 нм [40]. Они ускоряют заживление диабетических ран [40], ингибируя пролиферацию клеток и продукцию цитокинов [39, 41], что, возможно, обусловлено влиянием на дифференцировку Т-клеток (переходом от фенотипа Th1 или Th17 к фенотипу Т-регуляторных лимфоцитов). Примечательно, что экзосомы мононуклеаров пуповинной крови стимулируют регуляторные Т-лимфоциты так же эффективно, как и IL-2; они

уменьшают воспаление, воздействуя на различные популяции клеток, такие как кератиноциты, фибробласты и макрофаги [42]. Экзосомы могут быть получены не только из одной, но и из нескольких клеточных популяций пуповинной крови, и в зависимости от клетки-продуцента могут обладать разными модулирующими характеристиками [42].

Экзосомы из МСК пупочного канатика человека на электроннограммах имеют характерную форму блюдца, ограниченного липидным бислоем, диаметром от 30 до 100 нм [43]. Они способствуют заживлению кожного дефекта в модели ожога II степени у крыс, стимулируя ангиогенез и повышая количество эпидермальных и дермальных клеток [43], эффективно устраняют повреждение почек после ишемии/реперфузии и повреждение печени, вызванное тетрахлорметаном [44]. В основе вышеперечисленных саногенетических механизмов также лежит стимуляция ангиогенеза. Исследования эпителиальных клеток почечных канальцев демонстрируют, что доставка мРНК обеспечивается благодаря включению экзосом в клеточную оболочку [45], однако основные механизмы интернализации остаются до конца не ясными. Еще одним механизмом действия экзосом МСК является ингибирование митохондриально-опосредованного пути апоптоза, продемонстрированное на кардиомиоцитах, подвергнутых гипоксии/реоксигенации.

В сравнении с МСК, применение экзосом достаточно безопасно и сопряжено с меньшей выраженностью иммунных реакций со стороны реципиента, также при применении экзосом нет риска сформировать опухоль [46].

Заключение

Таким образом, биобанкирование клеток пуповины и пуповинной крови является перспективным направлением регенераторной медицины, что обусловлено широким спектром биологических эффектов СК и их производных. Наибольшие преимущества может дать отдельная криоконсервация мезенхимальных, гемопоэтических, нейральных СК и VSELSC, используемых как для клеточной терапии, так и в качестве источников экзосом. Последние обладают мощным потенциалом для замены клеточной терапии, для реализации которого, однако, необходимы дополнительные фундаментальные исследования, направленные на поиск закономерностей секреции экзосом, состава их содержимого и, как следствие, паракринных эффектов в зависимости от вида секретирующей клетки и ее микроокружения. Источником дополнительной информации

для развития направления может стать изучение естественного микроокружения СК – лейкоцитов пуповинной крови, а также развитие прикладных аспектов биобанкирования пуповины и пуповинной крови и аннотирования клеточного состава биообразцов.

Список литературы / References

1. Резник О.Н., Кузьмин Д.О., Скворцов А.Е., Резник А.О. Биобанки – неопенимый ресурс трансплантации. История, современное состояние, перспективы. *Вестн. трансплантол. и искусств. органов*. 2016;18(4):123–132. doi: 10.15825/1995-1191-2016-4-123-132
2. Reznik O.N., Kuzmin D.O., Skvortsov A.E., Reznik A.O. Biobanks are an essential tool for transplantation. History, current state, perspectives. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov = Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2016;18(4):123–132. [In Russian]. doi: 10.15825/1995-1191-2016-4-123-132
3. Менткевич Г.Л., Исаев А.А., Приходько А.В., Потапов И.В., Деев Р.В. О современном статусе и перспективах развития клинически значимых клеточных технологий: главное не мешать! *Гены и клетки*. 2020;15(4):6–13. doi: 10.23868/202012001
4. Mentkevich G.L., Isaev A.A., Prikhodko A.V., Potapov I.V., Deev R.V. On the current status and prospects for the development of clinically significant cell technologies: do not interfere! *Geny i kletki = Genes and Cells*. 2020;15(4):6–13. [In Russian]. doi: 10.23868/202012001
5. Романов Ю.А., Романов А.Ю. Ткани перинатального происхождения – уникальный источник клеток для регенеративной медицины. Часть I. Пуповинная кровь. *Неонатол.: новости, мнения, обуч.* 2018;6(2):64–67.
6. Romanov Yu.A., Romanov A.Yu. Tissues of perinatal origin is a unique source of cells for regenerative medicine. Part I. Cord blood. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie = Neonatology: News, Opinions, Training*. 2018;6(2):64–67. [In Russian].
7. Романов Ю.А., Второвина В.В., Дугина Т.Н., Романов А.Ю., Петрова Н.В. Human umbilical cord blood serum/plasma: cytokine profile and prospective application in regenerative medicine. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2019;168(1):173–177. doi: 10.1007/s10517-019-04670-2
8. Михайлова А.А., Насыхова Ю.А., Муравьев А.И., Ефименко А.Ю., Глов А.С. На пути к созданию общего глоссария биобанков Российской Федерации. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*. 2020;19(6):134–148. doi:10.15829/1728-8800-2020-2710
9. Mikhailova A.A., Nasykhova Yu.A., Muravyov A.I., Efimenko A.Yu., Glotov A.S. Towards the creation of a unified glossary of Russian biobanks. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(6):134–148. [In Russian]. doi:10.15829/1728-8800-2020-2710
10. Соколова Т.С., Каменских Е.М., Богута Д.В., Бахарева Ю.О., Федорова О.С. Обучение биобанкированию в структуре современного медицинского образования. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*. 2022;21(11):97–104. doi:10.15829/1728-8800-2022-3380
11. Sokolova T.S., Kamenskikh E.M., Boguta D.V., Bakhareva Yu.O., Fedorova O.S. Training in biobanking in the context of modern medical education. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(11):97–104. [In Russian]. doi:10.15829/1728-8800-2022-3380
12. Mushahary D., Spittler A., Kasper C., Weber V., Charwat V. Isolation, cultivation, and characterization of human mesenchymal stem cells. *Cytometry A*. 2018;93(1):19–31. doi: 10.1002/cyto.a.23242
13. Ибрагимов Р.Ш., Райкина Е.В., Осипова Е.Ю., Майорова О.А., Яковлева М.В., Румянцев С.А. Клеточный состав трансплантационного материала пуповинной и Г-КСФ мобилизованной периферической крови. *Мед. вестн. Юга России*. 2010;(2):26–34.
14. Ibragimov R.Sh., Raikina E.V., Osipova E.Yu., Maiorova O.A., Yakovleva M.V., Rumiantsev S.A. Cell composition of cord blood and G-SCF-mobilized blood transplantational material. *Meditinskiy vestnik Yuga Rossii = Medical Herald of the South of Russia*. 2010;(2):26–34. [In Russian].
15. Hanna N., Vasquez P., Pham P., Heck D.E., Laskin J.D., Laskin D.L., Weinberger B. Mechanisms underlying reduced apoptosis in neonatal neutrophils. *Pediatr. Res.* 2005;57(1):56–62. doi: 10.1203/01.PDR.0000147568.14392.F0
16. Kraft J.D., Horzempa J., Davis C., Jung J.Y., Peña M.M., Robinson C.M. Neonatal macrophages express elevated levels of interleukin-27 that oppose immune responses. *Immunology*. 2013;139(4):484–493. doi: 10.1111/imm.12095
17. Hendricks D.W., Fink P.J. Recent thymic emigrants are biased against the T-helper type 1 and toward the T-helper type 2 effector lineage. *Blood*. 2011;117(4):1239–1249. doi: 10.1182/blood-2010-07-299263
18. Basha S., Surendran N., Pichichero M. Immune responses in neonates. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2014;10(9):1171–1184. doi: 10.1586/1744666X.2014.942288
19. Krueger J.G., Wharton K.A. Jr., Schlitt T., Suprun M., Torene R.I., Jiang X., Wang C.Q., Fuentes-Duculan J., Hartmann N., Peters T., ... Hueber W. IL-17A inhibition by secukinumab induces early clinical, histopathologic, and molecular resolution of psoriasis.

- riasis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019;144(3):750–763. doi: 10.1016/j.jaci.2019.04.029
14. Lai P., Weng J., Guo L., Chen X., Du X. Novel insights into MSC-EVs therapy for immune diseases. *Bio-mark. Res.* 2019;7:6. doi: 10.1186/s40364-019-0156-0
15. Engelmann I., Moeller U., Santamaria A., Kremsner P.G., Luty A.J. Differing activation status and immune effector molecule expression profiles of neonatal and maternal lymphocytes in an African population. *Immunology.* 2006;119(4):515–521. doi: 10.1111/j.1365-2567.2006.02466.x
16. Griffin D.O., Holodick N.E., Rothstein T.L. Human B1 cells in umbilical cord and adult peripheral blood express the novel phenotype CD20+ CD27+ CD43+ CD70-. *J. Exp. Med.* 2011;208(1):67–80. doi: 10.1084/jem.20101499
17. Ivarsson M.A., Loh L., Marquardt N., Kekäläinen E., Berglin L., Björkström N.K., Westgren M., Nixon D.F., Michaëlsson J. Differentiation and functional regulation of human fetal NK cells. *J. Clin. Invest.* 2013;123(9):3889–3901. doi: 10.1172/JCI68989
18. Rani S., Ryan A.E., Griffin M.D., Ritter T. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles: toward cell-free therapeutic applications. *Mol. Ther.* 2015;23(5):812–823. doi: 10.1038/mt.2015.44
19. Biobanking and cryopreservation of stem cells. Eds.: F. Karimi-Busheri, M. Weinfeld. Switzerland: Springer, 2016. 951 p. doi: 10.1007/978-3-319-45457-3
20. Тюмина О.В., Волчков С.Е., Овчинников П.А., Бугаков А.И., Потапов И.В., Приходько А.В., Приходько Е.М., Комарова О.В. Анализ деятельности банков пуповинной крови в Российской Федерации. *Гены и клетки.* 2023;18(3):205–218. doi: 10.23868/gc486812
- Tyumina O.V., Volchikov S.E., Ovchinnikov P.A., Bugakov A.I., Potapov I.V., Prihodko A.V., Prihodko E.M., Komarova O.V. Analysis of the activities of cord blood banks in the Russian Federation. *Geny i kletki = Genes and Cells.* 2023;18(3):205–218. [In Russian]. doi: 10.23868/gc486812
21. Andrzejewska A., Lukomska B., Janowski M. Concise review: mesenchymal stem cells: from roots to boost. *Stem Cells.* 2019;37(7):855–864. doi: 10.1002/Stem3016
22. Bajpai V.K., Mistriotis P., Andreadis S.T. Clonal multipotency and effect of long-term in vitro expansion on differentiation potential of human hair follicle derived mesenchymal stem cells. *Stem Cell Res.* 2012;8(1):74–84. doi: 10.1016/j.scr.2011.07.003
23. Zhang X., Hirai M., Cantero S., Ciubotariu R., Dobrila L., Hirsh A., Igura K., Satoh H., Yokomi I., Nishimura T., ... Takahashi T.A. Isolation and characterization of mesenchymal stem cells from human umbilical cord blood: reevaluation of critical factors for successful isolation and high ability to proliferate and differentiate to chondrocytes as compared to mesenchymal stem cells from bone marrow and adipose tissue. *J. Cell. Biochem.* 2011;112(4):1206–1218. doi: 10.1002/jcb.23042
24. Heo J.S., Choi Y., Kim H.S., Kim H.O. Comparison of molecular profiles of human mesenchymal stem cells derived from bone marrow, umbilical cord blood, placenta and adipose tissue. *Int. J. Mol. Med.* 2016;37(1):115–125. doi: 10.3892/ijmm.2015.2413
25. Morigi M., Rota C., Montemurro T., Montelatici E., Lo Cicero V., Imberti B., Abbate M., Zoja C., Cassis P., Longaretti L., ... Lazzari L. Life-sparing effect of human cord blood-mesenchymal stem cells in experimental acute kidney injury. *Stem Cells.* 2010;28(3):513–522. doi: 10.1002/stem.293
26. El O.R., Beroud J., Stoltz J.F., Menu P., Velot E., Decot V. Umbilical cord mesenchymal stem cells: the new gold standard for mesenchymal stem cell-based therapies? *Tissue Eng. Part B. Rev.* 2014;20(5):523–544. doi: 10.1089/ten.TEB.2013.0664
27. Литвинова Л.С., Гончаров А.Г., Шуплецова В.В., Газатова Н.Д., Мелашенко О.Б., Юрова К.А., Пестрикова А.А. Анализ правового регулирования обращения пуповинной крови и ее компонентов в Российской Федерации и за рубежом. *Гены и клетки.* 2020;15(4):88–94. doi: 10.23868/202012014
- Litvinova L.S., Goncharov A.G., Shupletsova V.V., Gazatova N.D., Melashchenko O.B., Yurova K.A., Pestrikova A.A. Analysis of the legal regulation of the use of umbilical cord blood and its components in the Russian Federation and abroad. *Geny i kletki = Genes and Cells.* 2020;15(4):88–94. [In Russian]. doi: 10.23868/202012014
28. Kluth S.M., Buchheiser A., Houben A.P., Geyh S., Krenz T., Radke T.F., Wiek C., Hanenberg H., Reinecke P., Wernet P., Kögler G. DLK-1 as a marker to distinguish unrestricted somatic stem cells and mesenchymal stromal cells in cord blood. *Stem Cells Dev.* 2010;19(10):1471–1483. doi: 10.1089/scd.2010.0070
29. Jurga M., Forraz N., Basford C., Atzeni G., Trevelyan A.J., Habibollah S., Ali H., Zwolinski S.A., McGuckin C.P. Neurogenic properties and a clinical relevance of multipotent stem cells derived from cord blood samples stored in the biobanks. *Stem Cells Dev.* 2012;21(6):923–936. doi: 10.1089/scd.2011.0224
30. Seita J., Weissman I.L. Hematopoietic stem cell: self-renewal versus differentiation. *Wiley Interdiscip. Rev. Syst. Biol. Med.* 2010;2(6):640–653. doi: 10.1002/wsbm.86
31. Кит О.И., Гненная Н.В., Филиппова С.Ю., Чембарова Т.В., Лысенко И.Б., Новикова И.А., Розенко Л.Я., Димитриади С.Н., Шалашная Е.В., Ишонина О.Г. Криоконсервация гемопоэтических стволовых клеток периферической крови в трансплантологии: современное состояние и перспективы. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика.* 2023;22(11):3691. doi: 10.15829/1728-8800-2023-3691

- Kit O.I., Gnennaya N.V., Filippova S.Yu., Chembarova T.V., Lysenko I.B., Novikova I.A., Rozenko L.Ya., Dimitriadi S.N., Shalashnaya E.V., Ishonina O.G. Cryostorage of peripheral blood hematopoietic stem cells in transplantology: current status and prospects. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(11):3691. [In Russian]. doi: 10.15829/1728-8800-2023-3691
32. Flores-Guzmán P., Fernández-Sánchez V., Mayani H. Concise review: *ex vivo* expansion of cord blood-derived hematopoietic stem and progenitor cells: basic principles, experimental approaches, and impact in regenerative medicine. *Stem Cells Transl. Med.* 2013;2(11):830–838. doi: 10.5966/sctm.2013-0071
33. McGuckin C., Jurga M., Ali H., Strbad M., Forraz N. Culture of embryonic-like stem cells from human umbilical cord blood and onward differentiation to neural cells in vitro. *Nat. Protoc.* 2008;3(6):1046–1055. doi: 10.1038/nprot.2008.69
34. Ding D.C., Chang Y.H., Shyu W.C., Lin S.Z. Human umbilical cord mesenchymal stem cells: a new era for stem cell therapy. *Cell Transplant.* 2015;24(3):339–347. doi: 10.3727/096368915X686841
35. Ratajczak M.Z., Kucia M., Jadczyk T., Greco N.J., Wojakowski W., Tendera M., Ratajczak J. Pivotal role of paracrine effects in stem cell therapies in regenerative medicine: can we translate stem cell-secreted paracrine factors and microvesicles into better therapeutic strategies? *Leukemia*. 2012;26(6):1166–1173. doi: 10.1038/leu.2011.389
36. Shin D.M., Liu R., Klich I., Wu W., Ratajczak J., Kucia M., Ratajczak M.Z. Molecular signature of adult bone marrow-purified very small embryonic-like stem cells supports their developmental epiblast/germ line origin. *Leukemia*. 2010;24(8):1450–1461. doi: 10.1038/leu.2010.121
37. Camussi G., Deregibus M.C., Tetta C. Paracrine/endocrine mechanism of stem cells on kidney repair: role of microvesicle-mediated transfer of genetic information. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2010;19(1):7–12. doi: 10.1097/MNH.0b013e328332fb6f
38. Del Fattore A., Luciano R., Pascucci L., Goffredo B.M., Giorda E., Scapaticci M., Fierabracci A., Muraca M. Immunoregulatory effects of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles on T lymphocytes. *Cell Transplant.* 2015;24(12):2615–2627. doi: 10.3727/096368915X687543
39. Hartwig T., Zwicky P., Schreiner B., Yawalkar N., Cheng P., Navarini A., Dummer R., Flatz L., Conrad C., Schlapbach C., Becher B. Regulatory T cells restrain pathogenic T helper cells during skin inflammation. *Cell Rep.* 2018;25(13):3564–3572.e4. doi: 10.1016/j.celrep.2018.12.012
40. Lim H.W., Collins S.A.B., Resneck J.S. Jr., Bologna J.L., Hodge J.A., Rohrer T.A., Van Beek M.J., Margolis D.J., Sober A.J., Weinstock M.A., ... Moyaño J.V. The burden of skin disease in the United States. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2017;76(5):958–972.e2. doi: 10.1016/j.jaad.2016.12.043
41. Di Trapani M., Bassi G., Midolo M., Gatti A., Kanga P.T., Cassaro A., Carusone R., Adamo A., Krampera M. Differential and transferable modulatory effects of mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles on T, B and NK cell functions. *Sci. Rep.* 2016;6:24120. doi: 10.1038/srep24120
42. Rodrigues S.C., Cardoso R.M.S., Freire P.C., Gomes C.F., Duarte F.V., Neves R.P.D., Simões-Correia J. Immunomodulatory properties of umbilical cord blood-derived small extracellular vesicles and their therapeutic potential for inflammatory skin disorders. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(18):9797. doi: 10.3390/ijms22189797
43. Zhang B., Wu X., Zhang X., Sun Y., Yan Y., Shi H., Zhu Y., Wu L., Pan Z., Zhu W., Qian H., Xu W. Human umbilical cord mesenchymal stem cell exosomes enhance angiogenesis through the Wnt4/β-catenin pathway. *Stem Cells Transl. Med.* 2015;4(5):513–522. doi: 10.5966/sctm.2014-0267
44. Chen Y., Qian H., Zhu W., Zhang X., Yan Y., Ye S., Peng X., Li W., Xu W. Hepatocyte growth factor modification promotes the amelioration effects of human umbilical cord mesenchymal stem cells on rat acute kidney injury. *Stem Cells Dev.* 2011;20(1):103–113. doi: 10.1089/scd.2009.0495
45. Yoo S.Y., Kwon S.M. Angiogenesis and its therapeutic opportunities. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:127170. doi: 10.1155/2013/127170
46. Ma D., Xu K., Zhang G., Liu Y., Gao J., Tian M., Wei C., Li J., Zhang L. Immunomodulatory effect of human umbilical cord mesenchymal stem cells on T lymphocytes in rheumatoid arthritis. *Int. Immunopharmacol.* 2019;74:105687. doi: 10.1016/j.intimp.2019.105687

Сведения об авторах:

Криштон Владимир Владимирович, к.м.н., ORCID: 0000-0002-9267-5800, e-mail: chrishstop@mail.ru
Лобанова Майя Ивановна, ORCID: 0009-0004-9291-3268, e-mail: nm35vmg@mail.ru
Глушаков Руслан Иванович, д.м.н., ORCID: 0000-0002-0161-5977, e-mail: glushakoffruslan@yandex.ru
Семенов Алексей Анатольевич, к.м.н., ORCID: 0000-0002-1977-7536, e-mail: semfeodosia82@mail.ru
Овчинников Дмитрий Валерьевич, к.м.н., ORCID: 0000-0001-8408-5301, e-mail: dv.ovchinnikov-vma@yandex.ru
Анисин Алексей Владимирович, к.м.н., ORCID: 0000-0003-4555-953X, e-mail: anisin.av@mail.ru

Information about the authors:

Vladimir V. Chrishtop, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-9267-5800, e-mail: chrishtop@mail.ru

Maya I. Lobanova, ORCID: 0009-0004-9291-3268, e-mail: nm35vmg@mail.ru

Ruslan I. Glushakov, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-0161-5977, e-mail: glushakoffruslan@yandex.ru

Aleksey A. Semenov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-1977-7536, e-mail: semfeodosia82@mail.ru

Dmitrii V. Ovchinnikov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-8408-5301,

e-mail: dv.ovchinnikov-vma@yandex.ru

Aleksey V. Anisin, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-4555-953X, e-mail: anisin.av@mail.ru

Поступила в редакцию 23.10.2024

После доработки 09.12.2024

Принята к публикации 06.02.2025

Received 23.10.2024

Revision received 09.12.2024

Accepted 06.02.2025

Кардиопротекторный эффект пептидных и непептидных агонистов опиоидных рецепторов при реперфузии сердца: возможность клинического применения экспериментальных данных

А.В. Мухомедзянов, Л.Н. Маслов, С.В. Попов, А.С. Слидневская, А.С. Кан, Н.В. Нарыжная

НИИ кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН
634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а

Резюме

Летальность у пациентов с острым инфарктом миокарда составляет 5–8 % и не снижается в последние годы. Одной из причин смерти является реперфузионное повреждение сердца. Совершенно очевидно, что существует острая необходимость в разработке принципиально новых препаратов, которые могут эффективно снижать летальность при ОИМ. Такими препаратами могут стать опиоиды. Активация периферических μ_2 -, δ_2 -, κ_1 -опиоидных рецепторов уменьшает размер инфаркта и улучшает сократимость при реперфузии. Периферические μ_1 -, δ_1 -, κ_2 -рецепторы не участвуют в регуляции толерантности сердца к реперфузионному повреждению сердца. Опиоидное посткондиционирование ограничивает воспалительный процесс в миокарде, уменьшает микрососудистую обструкцию, подавляет апоптоз кардиомиоцитов и уменьшает неблагоприятное постинфарктное ремоделирование. Опиоиды могут снижать избыточную продукцию активных форм кислорода в реперфузируемом миокарде. Наиболее перспективными препаратами могут оказаться опиоидные пептиды, которые не проникают через гематоэнцефалический барьер и поэтому, в отличие от других опиоидов, не вызывают тошноту, рвоту и угнетение дыхания.

Ключевые слова: опиоиды, сердце, реперфузионное повреждение, размер инфаркта, сократимость, ремоделирование, воспаление, апоптоз, активные формы кислорода.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант 23-65-10017). Глава, посвящена программируемой гибели клеток, оформлена при поддержке государственного задания № 122020300042-4.

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

Для цитирования. Мухомедзянов А.В., Маслов Л.Н., Попов С.В., Слидневская А.С., Кан А.С., Нарыжная Н.В. Кардиопротекторный эффект пептидных и непептидных агонистов опиоидных рецепторов при реперфузии сердца: возможность клинического применения экспериментальных данных. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(2):41–56. doi: 10.18699/SSMJ20250204

Cardioprotective effect of peptide and non-peptide opioid receptor agonists in cardiac reperfusion: potential clinical application of experimental data

A.V. Mukhomedzyanov, L.N. Maslov, S.V. Popov, A.S. Slidnevskaya, A.S. Kan, N.V. Naryzhnaya

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the RAS
634012, Tomsk, Kievskaya st., 111a

Abstract

Mortality in patients with acute myocardial infarction is 5–8 % and has not decreased in recent years. One of the causes of death is reperfusion cardiac injury. It is quite obvious that there is an urgent need to develop drugs that can effectively reduce mortality in AMI. Opioids could become such drugs. The activation of peripheral μ_2 -, δ_2 -, κ_1 -opioid receptors reduces infarct size and improves contractility in reperfusion. Peripheral μ_1 -, δ_1 -, κ_2 -receptors are not involved in the regulation of cardiac tolerance to reperfusion cardiac injury. Opioid postconditioning limits myocardial inflammation, reduces microvascular obstruction, inhibits apoptosis of cardiomyocytes and mitigates adverse post-infarction remodeling. Opioids can reduce excess reactive oxygen species production in the reperfused myocardium. The most promising drugs may be opioid peptides that do not penetrate the blood-brain barrier and therefore, unlike other opioids, do not cause nausea, vomiting, and respiratory depression.

Key words: opioids, heart, reperfusion injury, infarct size, contractility, remodeling, inflammation, apoptosis, reactive oxygen species.

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

Financing. The work was supported by the Russian Science Foundation (grant 23-65-10017). The chapter devoted to programmed cell death was prepared with the support of state assignment No. 122020300042-4.

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

Citation. Mukhomedzyanov A.V., Maslov L.N., Popov S.V., Slidnevskaya A.S., Kan A.S., Naryzhnaya N.V. Cardioprotective effect of peptide and non-peptide opioid receptor agonists in cardiac reperfusion: potential clinical application of experimental data. *Sibirskiy nauchnyy medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(2):41–56. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250204

Введение

Летальность у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) с подъемом сегмента ST (ИМпСТ) составляет от 5 до 8 % и в последние годы не снижается [1–7]. Первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) обеспечивает реканализацию инфаркт-связанной коронарной артерии в 95 % случаев [8]. Однако во многих случаях это не спасает жизнь пациента. Основной причиной смерти больных ОИМ и ЧКВ является реперфузионное повреждение сердца (РПС) и последующий кардиогенный шок, который приводит к смерти 50–66 % пациентов [9–12]. От размера инфаркта зависит риск кардиогенного шока [9], который возникает у 5–7 % пациентов с ОИМ и чаще встречается у лиц с ИМпСТ, чем у больных ОИМ без подъема сегмента ST [12, 13]. Смертность пациентов с ОИМ без подъема сегмента ST и кардиогенным шоком составляет 31 % [14]. У 93 % пациентов с кардиогенным шоком наблюдается микроваскулярная обструкция (МВО) [10] – опасное проявление реперфузионного повреждения коронарных сосудов, препятствующее полному восстановлению коронарного кровотока [15, 16]. МВО и интрамиокардиальное кровоизлияние повышают риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и постинфарктного ремоделирования сердца [15, 16].

ОИМ часто сочетается с диабетом 2 типа или метаболическим синдромом (МС) [17]. Распространенность МС у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) значительно выше у

женщин (66 %), чем у мужчин (47 %) [17]. Риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ОКС и МС в 2 раза выше, чем у лиц с ОКС без МС [18, 19]. Между тем препараты, которые в настоящее время используются для лечения ОИМ, прошли доклинические испытания на экспериментальных животных с окклюзией коронарной артерии (ОКА) и реперфузией, но без МС. Остается неясным, насколько они эффективны у пациентов с ОИМ и МС.

Агонисты опиоидных рецепторов (ОР) способны предотвращать ишемическое повреждение сердца [20]. Могут ли агонисты ОР предотвращать РПС: уменьшать размер инфаркта, улучшать сократительную способность миокарда, предотвращать возникновение МВО и интрамиокардиального кровоизлияния? Мы попытались ответить на эти вопросы, используя опубликованные данные и результаты нашего исследования.

Инфаркт-лимитирующий эффект агонистов ОР

Долгое время исследователи сомневались в существовании РПС [21]. Ситуация изменилась в 2002 г., когда группа исследователей из Атланты открыла феномен ишемического посткондиционирования и показала, что размер инфаркта может быть уменьшен даже после того, как ишемическое повреждение сердца уже произошло [22]. Существование РПС в настоящее время общепризнано. Наибольший вклад в изучение роли ОР

в регуляции толерантности сердца к реперфузии внесли исследовательские группы под руководством G.J. Gross, J. Pei, Z. Chen и M.G. Irwin.

μ- и δ-опиоидные рецепторы

Первые сообщения о кардиопротекторном эффекте опиоидов при реперфузии опубликованы в 2007 г. [23–25]. Крыс подвергали ОКА (30 мин) и реперфузии (120 мин) [23]. Неселективный агонист ОР морфин и селективный агонист δ-ОР BW373U86 вводили внутривенно за 5 мин до реперфузии. Оба соединения уменьшили размер инфаркта на 33 % [23]. В аналогичном по длительности ишемии и реперфузии эксперименте на изолированном сердце кролика неселективный агонист δ-ОР D-Ala²-D-Leu⁵-энкефалин (DADLE), будучи введен в перфузионный раствор за 5 мин до начала реперфузии в конечной концентрации 40 нмоль/л, уменьшал размер инфаркта на 53 % [24] и не оказывал эффекта в концентрации 20 нмоль/л [24]. Следует отметить, что DADLE может стимулировать как μ-, так и δ-ОР при концентрации 40 нмоль/л, в концентрации 20 нмоль/л активирует только δ-ОР [26]. Возможно, что μ-ОР участвует в инфаркт-редуцирующем эффекте DADLE при реперфузии. Мышей подвергали ОКА (30 мин) и реперфузии (120 мин) [25]. Агонист δ-ОР SNC-121 (10 мг/кг), введенный перед реперфузией, уменьшил размер инфаркта в 2 раза [25].

Изолированное сердце крысы подвергали глобальной ишемии (45 мин) и реперфузии (60 мин) [27]. Неселективный агонист μ-ОР морфин, который добавляли в перфузионный раствор сразу же в начале реперфузии в конечной концентрации 300 нмоль/л, снизил соотношение «размер инфаркта/область риска» (РИ/ОР) и уровень креатинкиназы в перфузате, оттекающем от сердца [27]. Морфин активирует как μ-ОР, так и δ-ОР при этой концентрации [26, 28]. Изолированное сердце крысы подвергали глобальной ишемии (30 мин) и реперфузии (45 мин) [29]. Морфин (1 мкмоль/л) добавляли в перфузионный раствор при реперфузии. Этот опиоид снижал высвобождение лактатдегидрогеназы в коронарный перфузат, оттекающий от сердца. Морфин при концентрации 1 мкмоль/л может стимулировать μ-, δ-, κ-ОР [26, 28]. Крыс подвергали ОКА (30 мин) и реперфузии (120 мин) [30]. Агонист μ-ОР метадон (0,3 мг/кг) вводили внутривенно за 5 мин до начала реперфузии или через 10 с после реперфузии. Лишь в первом случае метадон уменьшал размер инфаркта (на 25 %). Метадон и морфин не влияли на соотношение РИ/ОР, если продолжительность ишемии составляла 45 мин [30].

Крыс подвергали ОКА (30 мин) и реперфузии (120 мин) [31], агонист μ-ОР ремифентанил вводили с начала реперфузии. Препарат уменьшал размер инфаркта в дозе 10 мкг/кг. Селективный антагонист δ-ОР налтриндол и селективный антагонист κ-ОР нор-биналторфимин (нор-БНИ) устраняли инфаркт-лимитирующий эффект ремифентанила, селективный антагонист μ-ОР D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Orn-Thr-Pen-Thr-NH₂ не оказал никакого эффекта. Изолированные сердца крыс подвергали глобальной ишемии (35 мин) и реперфузии (120 мин) [32], перфузировали раствором, содержащим морфин (1 мкмоль/л), в течение 15 мин. Морфин уменьшил размер инфаркта на 30 % [32] – предположительно, за счет активации δ-ОР и κ-ОР. Изолированные сердца крыс подвергали региональной ишемии (30 мин) и реперфузии (120 мин) [33]. Добавление морфина в перфузионный раствор за 5 мин до реперфузии в конечной концентрации 1 мкмоль/л приводило к уменьшению размера инфаркта на 62 %; селективный антагонист δ-ОР налтриндол и селективный антагонист δ₁-ОР 7-бензилиденалтрексон полностью нивелировали его инфаркт-редуцирующий эффект, следовательно, морфин уменьшал размер инфаркта за счет активации δ₁-ОР [33]. Способность морфина увеличивать толерантность сердца к реперфузии была подтверждена рядом исследователей [34–36]. В концентрации 3,0 мкмоль/л, в которой морфин стимулировал μ-, δ- и κ-ОР [26, 28], он повышал устойчивость клеток H9c2 к реоксигенации [34]. Крыс подвергали ОКА (30 или 90 мин) и реперфузии (120 мин) [37]. Морфин (0,3 или 3 мг/кг) вводили через 5, 20 или 60 мин после перевязки коронарных артерий, размер инфаркта он уменьшал только при введении через 5 мин после ОКА, при продолжительности реперфузии 120 мин и в дозе 0,3 мг/кг [37]. Инфаркт-редуцирующий эффект морфина связан с активацией μ- и κ-ОР [37].

Крыс подвергали ОКА (30 мин) и реперфузии (120 мин) [38]. Неселективный агонист ОР суфентанил вводили за 5 мин до реперфузии. В дозе 1 мкг/кг он ограничивал размер инфаркта на 34 %, в дозе 10 мкг/кг – на 23 % [38], т.е. увеличение дозы суфентанила приводит к снижению инфаркт-лимитирующего эффекта опиоида. Кардиопротективный эффект суфентанила при реперфузии подтвержден Н. Tao et al. [39].

Изолированные сердца крыс подвергали региональной ишемии (30 мин) и реперфузии (120 мин) [40]. При введении в перфузионный раствор за 5 мин до реперфузии агонист μ-ОР ремифентанил (210 нмоль/л) уменьшал размер инфаркта на 51 %, налоксон нивелировал данный эффект [40]. Инфаркт-редуцирующее действие ремифен-

танила при реперфузии подтверждают P.T. Li et al. [41]. Ремифентанил (1 мкмоль/л) повышал толерантность кардиомиобластов H9c2 к реоксигенации [42]. Следует отметить, что ремифентанил в конечной концентрации 100 нмоль/л активирует как μ -, так и δ -ОР [43]. Изолированные сердца крыс подвергали глобальной ишемии (30 мин) и реперфузии (60 мин или 150 мин) [44]. При добавлении в перфузионный раствор морфина в конечной концентрации 100 нмоль/л в начале реперфузии он уменьшал размер инфаркта на 25 % [44] (таблица).

к-Опиоидные рецепторы

Крыс подвергали ОКА (30 мин) и реперфузии (120 мин), изолированное сердце мыши подвергали глобальной ишемии (25 мин) и реперфузии (45 мин) [45]. Селективный агонист κ_1 -ОР U50,488 (0,1 мг/кг), который вводили внутривенно за 5 мин до реперфузии, но не через 10 с после ее начала, уменьшал соотношение РИ/ОР (на 23 %). Селективный антагонист к-ОР нор-БНИ нивелировал инфаркт-лимитирующий эффект U50,488 *in vivo*. Инфузия U50,488 (в конечной концентрации 100 нМ) в начале реперфузии ограничивала размер инфаркта на 47 % [45], в этой дозе препарат стимулирует только κ_1 -ОР [26]. Изолированные сердца крыс подвергали региональной ишемии (30 мин) и реперфузии (120 мин) [46], U50,488, будучи введен в перфузионный раствор за 5 мин до реперфузии в конечной концентрации 1 мкмоль/л, ограничивал размер инфаркта на 55 % [46]. Крыс подвергали ОКА (30 мин) и реперфузии (180 мин) [47]. При введении внутривенно за 5 мин до начала реперфузии U50,488 (1,5 мг/кг) уменьшал размер инфаркта и уровень креатинкиназы в сыворотке крови. Нор-БНИ устранял кардиопротекторный эффект U50,488 [47].

Крыс подвергали ОКА (30 мин) и реперфузии (120 мин) [48]. Введение агониста к-ОР буторфанола (50 мкг/кг) в начале реперфузии сопровождалось уменьшением размера инфаркта на 44 %, нор-БНИ полностью устранял эффект [48]. Инфаркт-лимитирующий эффект буторфанола при реперфузии подтвержден L. Huang et al. [49].

Крыс подвергали ОКА (45 мин) и реперфузии (120 мин) [50–52], за 5 мин до начала реперфузии вводили опиоиды. Селективный агонист κ_1 -ОР U50,488 (1 мг/кг) и агонист μ - и к-ОР ICI 199,441 (0,1 мг/кг) уменьшили размер инфаркта на 48 % [52], эффект проявлялся при дозах 1 и 0,1 мг/кг соответственно, но не 0,1 и 0,02 мг/кг. Нор-БНИ полностью нивелировал инфаркт-лимитирующий эффект обоих опиоидов [51]. Селективный агонист κ_2 -ОР GR89696 (1 мг/кг), (+)-U50,488 (1 мг/кг) с низким сродством к к-ОР, перифери-

чески действующий агонист к-ОР ICI 204,448 (4 мг/кг) не оказали влияния на размер инфаркта [51]. Неселективный антагонист ОР налтрексон и периферически действующий антагонист ОР налоксона метиодид полностью нивелировали инфаркт-лимитирующий эффект U50,488 (1 мг/кг), в отличие от селективного антагониста δ -ОР H-Tyr-Tic ψ [CH₂NH]Phe-Phe-OH (TIPP[ψ]) и селективного антагониста μ -ОР NH₂-D-Phe-c[-Cys-Tyr-D-Trp-Arg-Thr-L-Pen]-Thr-NH₂ (CTAP). Следовательно, активация периферических κ_1 -ОР увеличивает толерантность сердца к реперфузии, κ_2 -ОР не участвуют в регуляции толерантности сердца к реперфузии (см. таблицу). Инфаркт-лимитирующий эффект стимуляции κ_1 -ОР при реперфузии подтвержден группой J. Pei [53, 54].

Какие субтипы μ - и δ -ОР следует активировать для увеличения устойчивости сердца к реперфузии?

Крысы подвергались ОКА (30 мин) и реперфузии (120 мин) [55]. Агонист μ_2 -ОР эндоморфин-1, который вводили за 5 мин до начала реперфузии в дозе 50 мкг/кг (82 нмоль/кг), ограничивал размер инфаркта на 50 % и снижал уровень креатинкиназы-МВ в плазме крови [55]. Кардиопротективный эффект эндоморфина-1 (50 мкг/кг) при реперфузии подтвержден S. Wu et al. [56], Y.P. Huang et al. [57]. Крыс подвергали ОКА (45 мин) и реперфузии (120 мин) [58]. Эндоморфин-1 (4500 нмоль/кг), агонист μ_1 -ОР эндоморфин-2 (4500 нмоль/кг) и агонист μ -ОР β -эндорфин (100 нмоль/кг) вводили за 5 мин до реперфузии [58], ни один из препаратов не изменял размер инфаркта. Селективные агонисты μ -ОР фентанил, H-Tyr-D-Arg-Phe-Lys-NH₂ (DALDA), H-Tyr-D-Ala-Gly-N^α-Me-Phe-Gly-ol (DAMGO) также не влияли на размер инфаркта при реперфузии. Мы не обнаружили инфаркт-лимитирующего эффекта эндоморфина-2 в дозе 50 мкг/кг при реперфузии. Следовательно, можно предположить, что активация μ_2 -ОР, в отличие от стимуляции μ_1 -ОР, повышает толерантность сердца к реперфузии. Агонисты μ -ОР (DAMGO, морфин, ремифентанил) не проявляли инфаркт-редуцирующего эффекта, если их вводили в дозе 100 нмоль/л до ишемии и реперфузии изолированного сердца крысы [59] (см. таблицу).

Инфаркт-редуцирующий эффект эндоморфина-1 исчезал при увеличении дозы пептида до 4500 нмоль/кг. Почему? Сообщалось, что эндоморфин-1 и эндоморфин-2 в концентрации 30 нМ могут активировать κ_3 -ОР [60]. Возможно, κ_3 -ОР играют отрицательную роль в регуляции толерантности сердца к реперфузии, в связи с чем

Инфаркт-лимитирующий эффект агонистов опиоидных рецепторов при реперфузии

The infarct-reducing effect of opioid receptor agonists in reperfusion

Опиоиды	Животные	Подтип ОР	Модель	Эффект	Ссылка
Агонист δ -ОР BW373U86	Крысы	Неизвестен	ОКА/Р	РИ/ОР ↓	[23]
Агонист δ -ОР DADLE	Кролики	Неизвестен	ИС	РИ/ОР ↓	[24]
Агонист δ -ОР SNC-121	Мыши	Неизвестен	ОКА/Р	РИ/ОР ↓	[25]
Агонист κ_1 -ОР U50,488	Крысы	κ_1 -ОР	ОКА/Р	РИ/ОР ↓	[45]
Агонист ОР морфин	Крысы	Неизвестен	ИС	Высвобождение ЛДГ ↓	[29]
Агонист μ -ОР метадон	Крысы	Неизвестен	ОКА/Р	РИ/ОР ↓	[30]
Агонист μ -ОР ремифентанил	Крысы	κ -ОР	ИС	РИ/ОР ↓	[31]
Агонист ОР морфин	Крысы	δ -ОР κ -ОР	ИС	РИ/ОР ↓	[32]
Агонист κ_1 -ОР U50,488	Крысы	κ_1 -ОР	ИС	РИ/ОР ↓	[46]
Агонист ОР морфин	Крысы	δ_1 -ОР	ИС	РИ/ОР ↓	[33]
Агонист κ_1 -ОР U50,488	Крысы	κ_1 -ОР	ОКА/Р	РИ/ОР ↓	[47]
Агонист ОР суфентанил	Крысы	Неизвестен	ОКА/Р	РИ/ОР ↓	[38]
Агонист κ -ОР буторфанол	Крысы	κ -ОР	ОКА/Р	РИ/ОР ↓	[48]
Агонист μ -ОР ремифентанил	Крысы	Неизвестен	ИС	РИ/ОР ↓	[40]
Агонист μ -ОР ремифентанил	Крысы	Неизвестен	ОКА/Р	РИ/ОР ↓	[41]
Агонист ОР морфин	Крысы	Неизвестен	ИС	РИ/ОР ↓	[35,36]
Агонист μ_2 -ОР эндоморфин-1	Крысы	Неизвестен	ОКА/Р	РИ/ОР ↓	[55]
Агонист μ -ОР β -эндорфин	Крысы	Неизвестен	ОКА/Р	Нет эффекта	[58]
Агонист ОР морфин	Н9с2 клетки	Неизвестен	Г/Р	Выживаемость ↑	[34]
Агонист ОР суфентанил	Крысы	Неизвестен	ОКА/Р	Уровень креатинкиназы ↓	[39]
Агонист μ -ОР ремифентанил	Н9с2 клетки	Неизвестен	Г/Р	Выживаемость ↑	[42]
Агонист κ -ОР буторфанол	Крысы	κ -ОР	ОКА/Р	РИ/ОР ↓	[49]
Агонист κ_1 -ОР U50,488	Крысы	κ_1 -ОР	ОКА/Р	РИ/ОР ↓	[53]
Агонист κ_1 -ОР U50,488	Крысы	κ_1 -ОР	Г/Р	Выживаемость кардиомиоцитов ↑	[54]
Агонист κ_1 -ОР U50,488	Крысы	κ_1 -ОР	ОКА/Р	РИ/ОР ↓	[52]
Агонист κ -ОР ICI 199,441	Крысы	Неизвестен	ОКА/Р	РИ/ОР ↓	[52]
Агонист κ_2 -ОР GR89696	Крысы	κ_2 -ОР	ОКА/Р	Нет эффекта	[51]
Агонист μ_2 -ОР эндоморфин-1	Крысы	Неизвестен	ОКА/Р	РИ/ОР ↓	[56]
Агонист μ_2 -ОР эндоморфин-1	Крысы	Неизвестен	ОКА/Р	РИ/ОР ↓	Группа Маслова
Агонист ОР морфин	Крысы	μ -ОР κ -ОР	ОКА/Р	РИ/ОР ↓	[37]
Агонист ОР морфин	Крысы	Неизвестен	ОКА/Р	РИ/ОР ↓	[44]
Агонист μ -ОР фентанил	Крысы	μ -ОР	ОКА/Р	Нет эффекта	Группа Маслова
Агонист μ -ОР DALDA	Крысы	μ -ОР	ОКА/Р	Нет эффекта	Группа Маслова
Агонист μ -ОР DAMGO	Крысы	μ -ОР	ОКА/Р	Нет эффекта	Группа Маслова
Агонист δ -ОР BW373U86	Крысы	Неизвестен	ОКА/Р	РИ/ОР ↓	[66]
Агонист δ_1 -ОР DPDPE	Крысы	δ_1 -ОР	ОКА/Р	Нет эффекта	[66]
Агонист δ_2 -ОР дельторфин II	Крысы	δ_2 -ОР	ОКА/Р	РИ/ОР ↓	[66]
Агонист δ -ОР p-Cl-Phe-DPDPE	Крысы	Неизвестен	ОКА/Р	РИ/ОР ↓	[66]

Примечание. ОКА/Р – ОКА/реперфузия, ИС – изолированное сердце, Г/Р – гипоксия/реоксигенация, РИ/ОР – размер инфаркта/область риска, ЛДГ – лактатдегидрогеназа.

увеличение дозы эндоморфина-1 приводит к исчезновению его инфаркт-лимитирующего эффекта (см. таблицу).

Следует отметить, что исчезновение или ослабление кардиопротекторного эффекта с увеличением дозы и концентрации наблюдается и для других опиоидов, например, суфентанила [38], морфина [37] или DADLE, в данном случае – вследствие активации κ -ОР [61]. Инфузия ремифентанила 20 мкг/кг/мин (42 нмоль/кг/мин) во время реперфузии (120 мин) усугубляла РПС у крыс [62]. К сожалению, исследователи не измеряли его содержание в плазме и в ткани миокарда, поэтому неизвестно, какая концентрация ремифентанила действовала на сердце (см. таблицу).

Как упоминалось выше, активация δ_1 -ОР участвует в инфаркт-редуцирующем эффекте морфина при реперфузии [33]. Есть данные о том, что предварительное введение селективного агониста δ_1 -ОР TAN-67 (10 мг/кг) уменьшает размер инфаркта у крыс с ОКА и реперфузией [63], эффект устранял селективный антагонист δ_1 -ОР 7-бензилиденалтрексон. Предварительное введение (–)-TAN-67 (1 мкмоль/л) повысило толерантность изолированных кардиомиоцитов к гипоксии, эффект снимался 7-бензилиденалтрексоном [64]. Следует отметить, что TAN-67 имеет очень высокое сродство к δ -ОР ($K_i = 0,7$ нМ) [26]. Поэтому неясно, почему для увеличения толерантности кардиомиоцитов к ишемии/реперфузии потребовалась такая большая концентрация TAN-67. Морфин имеет $K_i = 49$ нмоль для δ -ОР [28] и оказывает кардиопротекторное действие в дозе 0,3 мг/кг. Возможно, что TAN-67 проявляет инфаркт-лимитирующий эффект *in vivo* посредством активации центральных δ_1 -ОР и повышает толерантность кардиомиоцитов к ишемии, но не к реперфузии.

Крыс подвергали ОКА (45 мин) и реперфузии (120 мин) [65–67]. Опиоиды и антагонисты ОР вводили соответственно за 5 и 10 мин до начала реперфузии. Селективный агонист δ -ОР BW373U86 в дозе 1 мг/кг уменьшал соотношение РИ/ОР, селективный агонист δ_1 -ОР Туг-с[D-Pen-Gly-Phe-D-Pen]-ОН (DPDPE) в дозах 0,1 и 0,969 мг/кг не изменил размер инфаркта. Гематоэнцефалический барьер является серьезным препятствием для проникновения большинства гидрофильных пептидов в мозг [68]. По-видимому, DPDPE в указанных дозах может активировать только периферические ОР. Селективный агонист δ_2 -ОР дельторфин II (0,12 мг/кг) уменьшил размер инфаркта в 2 раза, агонист δ -ОР p-Cl-Phe-DPDPE (1 мг/кг) – на 40 % [65]. Неселективный антагонист ОР налтрексон, периферически действующий антагонист ОР налоксона метиодид,

селективный пептидный антагонист δ -ОР ТП-Р[ψ], селективный опиоидный антагонист δ_2 -ОР налтрибен нивелировали инфаркт-лимитирующий эффект дельторфина II [65, 66]. Селективный антагонист μ -ОР СТАР, селективный антагонист δ_1 -ОР 7-бензилиденалтрексон и селективный антагонист κ -ОР нор-БНИ не изменили кардиопротекцию, вызванную дельторфином [66]. Дельторфин II защитил изолированные кардиомиоциты крысы от реоксигенационного повреждения, цитопротекторный эффект связан с активацией δ_2 -ОР [69]. Таким образом, продемонстрировано, что активация периферических δ_2 -ОР увеличивает сердечную толерантность к реперфузии. Эти ОР, по-видимому, локализируются в кардиомиоцитах (см. таблицу).

Подводя итог, можно сказать, что активация периферических μ_2 -ОР, δ_2 -ОР, κ_1 -ОР улучшает состояние сердца при реперфузии. Эти ОР, по-видимому, локализируются в кардиомиоцитах (см. таблицу). Периферические δ_1 - и κ_2 -ОР, вероятно, не участвуют в регуляции сердечной устойчивости к реперфузии. Возможно, что активация κ_3 -ОР усугубляет РПС.

Агонисты ОР улучшают сократимость сердца при реперфузии

Как упоминалось выше, основной причиной смерти при ОИМ является кардиогенный шок [9–12]. Могут ли агонисты ОР предотвратить его возникновение после восстановления коронарного кровотока?

Изолированные сердца крыс подвергали глобальной ишемии (45 мин) и реперфузии (60 мин) [27]. Посткондиционирование морфином (0,3, 3,0 и 30 мкмоль/л) увеличивало давление, развиваемое левым желудочком (ЛЖ). Налоксон (10 мкмоль/л) и нор-БНИ (5 мкмоль/л), в отличие от налтриндола (5 мкмоль/л), блокировали положительный инотропный эффект морфина при реперфузии [27]. Следовательно, κ -ОР участвует в вызываемом морфином улучшении сократимости миокарда после восстановления коронарного протока. Изолированное сердце мыши подвергали глобальной ишемии (25 мин) и реперфузии (45 мин) [45]. Селективный агонист κ_1 -ОР U50,488 (1 мкмоль/л) повысил давление, развиваемое ЛЖ при реперфузии [45]. Эндоморфин-1 (50 мкг/кг) индуцировал посткондиционирование, увеличивал двойное произведение (частота сердечных сокращений $\times$ на артериальное давление) у крыс с ОКА и реперфузией [55]. Ремифентанил (210 нмоль/л) способствовал посткондиционированию, увеличению сердечного выброса в исследовании, выполненном на изолированном

сердце крысы, подвергнутом глобальной ишемии (30 мин) и реперфузии (80 мин) [70]. Неселективный агонист ОР оксикодон (0,3 мг/кг) вводили крысам за 5 мин до восстановления коронарного протока после ОКА [71], что приводило к уменьшению размера инфаркта и улучшению сократимости при реперфузии [71]. Изолированные сердца крыс были подвергнуты глобальной ишемии (45 мин) и реперфузии (60 мин). Селективный агонист μ_2 -ОР эндоморфин-1 или селективный агонист δ_2 -ОР дельторфин II добавляли в перфузионный раствор одновременно с восстановлением коронарного протока. Оба опиоидных пептида увеличивали давление, развиваемое ЛЖ при реперфузии.

Однако не все исследователи смогли обнаружить вызванное опиоидами улучшение сократимости при реперфузии. Изолированные сердца крыс подвергали глобальной ишемии (30 мин) и реперфузии (45 мин) [29]. Морфин в конечной концентрации 1 мкмоль/л не улучшал сократимость при реперфузии [29]. Посткондиционирование ремифентанилом (1, 5, 10 или 20 мкг/кг/мин в течение 5 мин) снижало двойное произведение при реперфузии у крыс [31]. Селективный агонист δ -ОР дельторфин D (1 мкмоль/л) не улучшил сократимость изолированного свиного сердца при реперфузии после гипотермической глобальной ишемии (80 мин), но снизил уровень лактата в ткани миокарда и частоту возникновения аритмий [72].

Представленные данные указывают на то, что активация μ_2 -ОР, δ_2 -ОР и κ_1 -ОР улучшает сократимость после восстановления коронарной перфузии.

Опиоиды и реперфузионное повреждение микрососудов сердца

Как упоминалось выше, микрососудистое реперфузионное повреждение, МВО и интрамиокардиальное кровоизлияние являются нерешенной проблемой в современной кардиологии [15]. Эффективная терапия этой патологии пока не разработана. Могут ли опиоиды предотвратить появление микрососудистого реперфузионного повреждения после восстановления коронарного кровотока?

В клиническом исследовании, в которое были включены 138 пациентов с ОИМ и ЧКВ, получавшие антагонист P2Y₁₂ тикагрелор, больным перед ЧКВ вводили внутривенно морфин в дозе 5 мг (5 мг/80 кг массы тела = 63 мкг/кг) [73]. Частота возникновения МВО была ниже после инъекции морфина, чем в контрольной группе (без морфина) (соответственно 28 и 54 %, $p = 0,022$), так же

как площадь МВО [73]. Это свидетельствует о том, что стимуляция ОР перед реперфузией может предупредить возникновение МВО. Небольшая доза морфина удивляет (63 мкг/кг), поскольку он ограничивает размер инфаркта у крыс при дозе 300 мкг/кг. Возможно, что сердце и сердечные микрососуды более чувствительны к морфину у человека, чем у крысы.

Микрососудистые эндотелиальные клетки сердца человека инкубировали с ремифентанилом 0,625, 1,25 или 2,5 мкмоль/л в течение 1 ч, после чего подвергали воздействию Г/Р [74]. При максимальной концентрации опиоид повышал жизнеспособность клеток и снижал их проницаемость, вызванную Г/Р [74]. Следует отметить, что ремифентанил имеет высокое сродство к ОР, его 50%-я эффективная доза составляет 2,4 нМ для μ -ОР [43] и 39,5 нМ для δ -ОР [43]. Исследователи не использовали налоксон [74], поэтому не ясна роль ОР в цитопротекторном эффекте ремифентанила.

Таким образом, установлено, что стимуляция ОР может предотвратить развитие повреждения эндотелиальных клеток микрососудов сердца, вызванного Г/Р.

Опиоиды и неблагоприятное постинфарктное ремоделирование сердца

Крыс подвергали 30-минутной ОКА и реперфузии (24 ч или 4 недели) [75]. При однократном введении в дозе 2 мг/кг за 5 мин до начала реперфузии U50,488 уменьшал размер инфаркта, этот эффект устранял антагонист κ -ОР нор-БНИ. U50,488 способствовал увеличению фракции выброса (ФВ) ЛЖ, предупреждал увеличение ЛЖ, гипертрофию сердца и фиброз, увеличивал плотность капилляров через 28 дней после ОКА/реперфузии, нор-БНИ блокировал эффекты [75]. Крыс подвергали ОКА (60 мин) и реперфузии (5 дней) [76]. Морфин (0,3, 3 или 10 мг/кг) вводили внутривенно один раз в день в течение пяти дней после реперфузии. Лишь в дозе 3 мг/кг морфин увеличивал ФВ ЛЖ, уменьшал фиброз и содержание мРНК коллагена-3 в зоне инфаркта и пограничной зоне [76, 77]. Исследователи не использовали антагонисты ОР, поэтому остается неизвестным, какие ОР участвуют в кардиопротекторном эффекте морфина.

Опиоидное посткондиционирование может уменьшить неблагоприятное постинфарктное ремоделирование.

Опиоиды и сахарный диабет

Все вышеупомянутые исследования проводились на здоровых животных. Однако у пациентов

с ОИМ нередко встречаются сопутствующие заболевания, чаще всего – сахарный диабет 2 типа и метаболический синдром [17]. Как упоминалось выше, риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у лиц с ОКС и МС в 2 раза больше, чем у больных ОКС без МС [18, 19]. Предотвратят ли опиоиды РПС у этих пациентов?

Крысы с диабетом, вызванным стрептозотоцином, и крысы без диабета подвергались 30-минутной ОКА и 120-минутной реперфузии. Агонист μ -ОР суфентанил (1 мкг/кг), который вводили за 5 мин до реперфузии, ограничил размер инфаркта на 50 % и снизил уровень тропонина I в плазме крови на 25 % у крыс группы сравнения, в отличие от животных с индуцированным диабетом 1 типа [78, 79]. Гипергликемия снизила эффективность кардиопротекции, вызванной посткондиционированием ремифентанилом, против повреждения Г/Р в клетках H9c2 [80]. Почему диабет 1 типа устраняет инфаркт-ограничивающий эффект опиоидов? Заболевание вызывает десенситизацию κ -ОР через активацию киназы-2, сопряженной с G-белком [81]. Возможно, что диабет 1 типа также сопровождается десенситизацией μ - и δ -ОР.

А.Е. Zemljic-Harpf et al. [82] вызвали диабет 2 типа у мышей, кормя их жирной пищей с низкой дозой стрептозотоцина (модель объединяет диабет 1 и 2 типа). Изолированное сердце мыши подвергали глобальной ишемии (25 мин) и реперфузии (45 мин). Введение морфина в течение 5 дней до изоляции сердца увеличило толерантность сердца к ишемии/реперфузии у мышей без диабета, но не у мышей с диабетом [82]. Мы индуцировали МС (диабет 2 типа) у крыс с помощью высокоуглеводной диеты с фруктозой и высоким содержанием жиров; введение дельторфина II за 5 мин до начала реперфузии вызвало уменьшение размера инфаркта у крыс без диабета и с диабетом [83].

Эти данные демонстрируют, что диабет 1 типа полностью отменяет инфаркт-лимитирующий эффект опиоидов, в то время как при диабете 2 типа позитивное действие дельторфина II сохраняется.

Кардиопротекторный эффект опиоидов у пациентов с острым инфарктом миокарда

Изолированные трабекулы правого предсердия человека подвергали Г/Р (30 и 60 мин соответственно) [84]. Морфин (0,5 мкмоль) и DADLE (10 нмоль, 50 нмоль и 100 нмоль) добавляли к раствору Тироде в первые 15 мин реоксигенации. Сила сокращения в конце 60-минутной реоксигенации восстанавливалась морфином на 81 % от

исходного уровня, DADLE (50 и 100 нМ) – на 76 и 81 % соответственно [84]. Аналогичные данные получены М. Kunecki et al. [85, 86]. Таким образом, неселективные агонисты ОР морфин и DADLE могут защищать сердце человека от реперфузионного повреждения.

Пациенты с ИМпСТ и первичным ЧКВ ($n = 276$) в течение 12 ч после появления симптомов ОИМ были включены в клиническое исследование [87]. МРТ сердца проводилась через 3 дня после ЧКВ. Все пациенты получали гепарин (60 ЕД/кг) и аспирин (500 мг) внутривенно перед ЧКВ, в 19 % случаев больным назначали клопидогрель (600 мг). Морфин ($n = 123$) вводился внутривенно перед ЧКВ (доза не сообщается). У пациентов, получавших морфин, были больше, чем в контрольной группе, размер инфаркта (соответственно 19 и 14 % ЛЖ, $p = 0,02$) и площадь МВО ($p = 0,02$) [87]. Удивительно, но исследователи не указали содержание тропонина I в сыворотке или креатинкиназы-МВ, эти данные могли бы исключить субъективность в оценке размера инфаркта с помощью МРТ. Исследователи не сообщают, чем они руководствовались, назначая морфин одним пациентам и не назначая другим [87]; можно предположить, что показанием была сильная боль и больший размер инфаркта, однако величина подъема сегмента ST или уровень тропонина I и креатинкиназы-МВ в сыворотке при поступлении не указаны. Эти недостатки исследования значительно снижают его ценность.

В исследование [88] включен 91 пациент с ИМпСТ и первичным ЧКВ. Морфин вводили внутрикоронарно в дозе 3 мг (3 мг/80 кг массы тела = 38 мкг/кг). Для измерения размера инфаркта использовали МРТ. Морфин не оказывал влияния на размер инфаркта и площадь МВО [88]. В исследование [89] вошли 300 пациентов с ИМпСТ и первичным ЧКВ, каждый получал аспирин 300 мг и антагонисты $P2Y_{12}$ клопидогрель (600 мг) или тикагрелор (180 мг) в машине скорой помощи или отделении неотложной помощи. Морфин (5–10 мг/80 кг массы тела = 63–125 мкг/кг) вводили внутривенно вместе с ондансетроном для профилактики тошноты и рвоты в отделении неотложной помощи. Различий по величине ФВ ЛЖ и частоте возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий между лицами, получавшими и не получавшими морфин, не обнаружено. Первые имели более высокий пиковый уровень тропонина Т после ЧКВ и более тяжелое течение заболевания, у них было меньше случаев спонтанной резолуции сегмента ST до ЧКВ и более низкий коронарный кровоток до ЧКВ [89];

возможной причиной того, что лечение морфином не улучшило течение ОИМ, было более тяжелое течение заболевания. Пациентам с ИМпST и ЧКВ морфин (1 мг) вводили внутрикороноарно [90], он не повлиял на размер инфаркта, измеренный с помощью МРТ, уровень тропонина Т и креатинкиназы в сыворотке крови, не улучшил сократимость после ЧКВ [90]. Как упоминалось выше, внутривенная инъекция морфина в дозе 5 мг перед ЧКВ снизила частоту возникновения МВО [73].

Таким образом, внутрикороноарная инъекция морфина не защищает сердце человека от реперфузионного повреждения; не ясно, будет ли он эффективен после внутривенного введения.

Опиоиды и воспаление

Агонисты ОР и инвазия нейтрофилов

Инвазия нейтрофилов участвует в РПС [91], и существуют доказательства, что опиоиды способны ограничивать инфильтрацию нейтрофилов в инфарктированный миокард при реперфузии. Крысы подвергались ОКА (30 мин) и реперфузии (180 мин) [47]. U50,488, который вводили за 5 мин до возобновления коронарного кровотока, уменьшал размер инфаркта и ограничивал инфильтрацию нейтрофилов в область риска (–25 %), оцениваемую по активности миелопероксидазы в реперфузируемом миокарде [47]. Активация κ_1 -ОР перед ОКА также снижала инвазию нейтрофилов в область риска у крыс при реперфузии [92]. Крыс подвергали ОКА (30 мин) и реперфузии (120 мин) [48]. Активация κ -ОР перед реперфузией ограничивала не только размер инфаркта, но и инвазию нейтрофилов в ишемизированный участок [48].

Агонисты ОР и продукция цитокинов

Как упоминалось выше, крыс подвергали ОКА (30 мин) и реперфузии (180 мин) [47]. Введение U50,488 перед началом реперфузии снизило как сывороточный, так и миокардиальный уровень ФНО- α [47], активация κ_1 -ОР перед ОКА сопровождалась аналогичным эффектом [92]. Стимуляция κ -ОР при реперфузии (120 мин) после ОКА (30 мин) [48], а также посткондиционирование, вызванное эндоморфином-1 [55–57] и морфином [76, 77], приводило к снижению концентрации ФНО- α и ИЛ-6 в сыворотке и плазме крови крыс.

Таким образом, опиоиды снижали продукцию провоспалительных цитокинов ФНО- α и ИЛ-6 после возобновления коронарного кровотока.

Агонисты ОР и регулируемая форма гибели клеток

Агонисты ОР и апоптоз

Посткондиционирование ремифентанилом (1 мкмоль/л) уменьшало реоксигенационное повреждение кардиомиоцитов Н9с2 и ингибировало их апоптоз [42, 80]. Следует отметить, что ремифентанил в данной концентрации стимулирует как μ -, так и δ -ОР [43], поэтому не ясно, какие из них участвуют в антиапоптотическом эффекте опиоида. Посткондиционирование эндоморфином-1 (50 мкг/кг) уменьшило размер инфаркта, увеличило экспрессию антиапоптотического белка Bcl-2 и ограничило экспрессию проапоптотического белка Bax [55]. Как упоминалось выше, изолированное сердце крысы подвергалось глобальной ишемии (30 мин) и реперфузии (60 мин или 150 мин) [44]. Морфин, добавленный в перфузионный раствор в конечной концентрации 100 нмоль/л в начале реперфузии, уменьшал размер инфаркта, но не изменял количество апоптотических кардиомиоцитов [44].

Представленные данные свидетельствуют, что опиоиды могут ингибировать апоптоз кардиомиоцитов при реперфузии, однако не ясно, при участии каких ОР. Кроме того, в работе J. Xu et al. антиапоптотический эффект морфина не выявлен [44].

Агонисты ОР и аутофагия

Аутофагия является предпочтительной формой гибели клеток, поскольку она позволяет клетке выживать в течение длительного времени в неблагоприятных условиях [93]. Могут ли опиоиды стимулировать аутофагию, чтобы кардиомиоциты могли пережить реоксигенационное повреждение? Морфин (100 нмоль/л) уменьшил размер инфаркта в изолированном сердце крысы при реперфузии, но ингибировал аутофагический поток [44]. Посткондиционирование ремифентанилом (1 мкмоль/л) кардиомиоцитов Н9с2, подвергнутых воздействию Г/Р [94], как усиливало, так и ингибировало аутофагический поток в зависимости от продолжительности реоксигенации (1 или 4 ч соответственно) [94].

К сожалению, неизвестно, как другие опиоиды влияют на аутофагический поток в ткани миокарда при реперфузии. Исследователи не использовали антагонисты ОР, поэтому роль ОР в регуляции аутофагии в РПС остается неизвестной.

Агонисты ОР и активные формы кислорода (АФК)

АФК играют двойную роль в клетке. Они могут защищать клетку от ишемического и реперфузионного повреждения посредством активации киназ, регулирующих редокс-баланс [95–97]. Однако избыточное образование АФК может повредить клетку при реоксигенации, например, посредством участия в ферроптозе [95, 98]. Малоновый диальдегид (МДА) является важным маркером ферроптоза [98], поэтому мы расценили повышение его уровня в ткани миокарда и в крови как неблагоприятное событие.

Крыс подвергали ОКА (30 мин) и реперфузии (120 мин) [48]. Посткондиционирование буторфанолом снизило содержание МДА в ткани миокарда и увеличило экспрессию супероксиддисмутазы. Селективный антагонист κ -ОР нор-БНИ уменьшал, но не блокировал оба эффекта буторфанолола [48]. Буторфанол является агонистом κ -ОР [99], однако нельзя исключать, что он может активировать другие ОР. Посткондиционирование эндоморфином-1 [55–57] и суфентанилом [39] способствует уменьшению уровня МДА в плазме крови у крыс с ОКА и реперфузией.

Таким образом, опиоиды могут снижать избыточную продукцию АФК при реперфузии сердца – возможно, при участии как κ -ОР, так и μ_2 -ОР.

Заключение

Активация периферических μ_2 -, δ_2 - и κ_1 -ОР, но не μ_1 -, δ_1 - и κ_2 -ОР, повышает толерантность сердца к реперфузионному повреждению и уменьшает размер инфаркта после восстановления коронарного кровотока. Эти ОР, по-видимому, локализируются в кардиомиоцитах. Активация μ_2 -ОР, δ_2 -ОР и κ_1 -ОР улучшает сократимость миокарда при реперфузии. Стимуляция ОР способна повысить толерантность сердечных микрососудистых эндотелиальных клеток к повреждению, вызванному Г/Р. Неблагоприятное постинфарктное ремоделирование может быть частично блокировано посткондиционированием агонистом κ_1 -ОР U50,488. Диабет 1 типа полностью устраняет инфаркт-лимитирующий эффект опиоидов при реперфузии. Дельторфин II оказывает инфаркт-редуцирующее действие у крыс с метаболическим синдромом (сахарный диабет 2 типа). Следует отметить, что пациенты с диабетом 2 типа обычно получают блокаторы K_{ATP} -каналов (глибенкламид, гликлазид, глимепирид), которые нивелируют кардиопротекторный эффект опиоидов, поэтому опиоиды будут неэффективны при ОИМ у таких больных. Внутрикоронарная инфузия морфина не уменьшает размер инфаркта у

пациентов с ОИМ и ЧКВ, эффект внутривенного введения неясен. Опиоидное посткондиционирование ограничивает инвазию нейтрофилов в инфарцированный миокард и снижает продукцию провоспалительных цитокинов. Можно предположить, что эти эффекты способствуют уменьшению размера инфаркта и уменьшают неблагоприятное постинфарктное ремоделирование. Опиоиды ингибируют апоптоз кардиомиоцитов при реперфузии, их влияние на аутофагический поток при реперфузии миокарда требует дальнейшего изучения. Опиоиды могут снижать избыточную продукцию АФК в реперфузируемом миокарде.

Таким образом, опиоиды могут стать препаратами для лечения ОИМ. Наиболее перспективны в этом плане опиоидные пептиды, которые не проникают через гематоэнцефалический барьер и поэтому, в отличие от других опиоидов, не вызывают тошноту, рвоту и угнетение дыхания.

Список литературы / References

1. Menees D.S., Peterson E.D., Wang Y., Curtis J.P., Messenger J.C., Rumsfeld J.S., Gurm H.S. Door-to-balloon time and mortality among patients undergoing primary PCI. *N. Engl. J. Med.* 2013;369(10):901–909. doi: 10.1056/NEJMoal208200
2. Fabris E., Kilic S., Schellings D.A.A.M., Ten Berg J.M., Kennedy M.W., van Houwelingen K.G., Giannitsis E., Kolkman E., Ottervanger J.P., Hamm C., Van't Hof A.W.J. Long-term mortality and prehospital tirofiban treatment in patients with ST elevation myocardial infarction. *Heart.* 2017;103(19):1515–1520. doi: 10.1136/heartjnl-2017-311181
3. Vaidya S.R., Devarapally S.R., Arora S. Infarct related artery only versus complete revascularization in ST-segment elevation myocardial infarction and multi vessel disease: a meta-analysis. *Cardiovasc. Diagn. Ther.* 2017;7(1):16–26. doi: 10.21037/cdt.2016.08.06
4. Olier I., Sirker A., Hildick-Smith D.J.R., Kinnaird T., Ludman P., de Belder M.A., Baumbach A., Byrne J., Rashid M., Curzen N., ... British Cardiovascular Intervention Society and the National Institute for Cardiovascular Outcomes Research. Association of different antiplatelet therapies with mortality after primary percutaneous coronary intervention. *Heart.* 2018;104(20):1683–1690. doi: 10.1136/heartjnl-2017-312366
5. Megaly M., Pershad A., Glogoza M., Elbadawi A., Omer M., Saad M., Mentias A., Elgendy I., Burke M.N., Capodanno D., Brilakis E.S. Use of intravascular imaging in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Cardiovasc. Revasc. Med.* 2021;30:59–64. doi: 10.1016/j.carrev.2020.09.032
6. Ashraf S., Farooq U., Shahbaz A., Khalique F., Ashraf M., Akmal R., Siddal M.T., Ashraf M., Ashraf S.,

- Ashraf S., ... Saboor Q.A. Factors responsible for worse outcomes in STEMI patients with early vs delayed treatment presenting in a tertiary care center in a third world country. *Curr. Probl. Cardiol.* 2024;49(1 Pt B):102049. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2023.102049
7. Барбараш О.Л., Печерина Т.Б. Современные пути снижения летальности при инфаркте миокарда. Что необходимо предпринять? *Сиб. науч. мед. ж.* 2023;43(5):6–13. doi: 10.18699/SSMJ20230501
- Barbarash O.L., Pecherina T.B. Modern ways to reduced mortality of myocardial infarction. What should be done? *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian scientific medical journal.* 2023;43(5):6–13. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230501
8. McCartney P.J., Berry C. Redefining successful primary PCI. *Eur. Heart. J. Cardiovasc. Imaging.* 2019;20(2):133–135. doi: 10.1093/ehjci/jeu159
9. Acharya D. Predictors of outcomes in myocardial infarction and cardiogenic shock. *Cardiol. Rev.* 2018;26(5):255–266. doi: 10.1097/CRD.0000000000000190
10. Basir M.B., Lemor A., Gorgis S., Taylor A.M., Tehrani B., Truesdell A.G., Bharadwaj A., Kolski B., Patel K., Gelormini J., ... National Cardiogenic Shock Initiative Investigators. Affiliations. Vasopressors independently associated with mortality in acute myocardial infarction and cardiogenic shock. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2022;99(3):650–657. doi: 10.1002/ccd.29895
11. Пантелеев О.О., Рябов В.В. Кардиогенный шок – что нового? *Сиб. ж. клин. и эксперим. мед.* 2021;36(4):45–51. doi: 10.29001/2073-8552-2021-36-4-45-51
- Panteleev O.O., Ryabov V.V. Cardiogenic shock: What's new? *Sibirskiy zhurnal klinicheskoy i eksperimental'noy meditsiny = Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2022;36(4):45–51. [In Russian]. doi: 10.29001/2073-8552-2021-36-4-45-51
12. Sambola A., Elola F.J., Buera I., Fernández C., Bernal J.L., Ariza A., Brindis R., Bueno H., Rodríguez-Padial L., Marín F., ... Anguita M. Sex bias in admission to tertiary-care centres for acute myocardial infarction and cardiogenic shock. *Eur. J. Clin. Invest.* 2021;51(7):e13526. doi: 10.1111/eci.13526
13. Palacios Ordóñez C., Garan A.R. The landscape of cardiogenic shock: epidemiology and current definitions. *Curr. Opin. Cardiol.* 2022;37(3):236–240. doi: 10.1097/HCO.0000000000000957
14. Omer M.A., Brilakis E.S., Kennedy K.F., Alkhouli M., Elgendy I.Y., Chan P.S., Spertus J.A. Multivessel versus culprit-vessel percutaneous coronary intervention in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction and cardiogenic shock. *JACC. Cardiovasc. Interv.* 2021;14(10):1067–1078. doi: 10.1016/j.jcin.2021.02.021
15. Maslov L.N., Naryzhnaya N.V., Popov S.V., Mukhomedyanov A.V., Derkachev I.A., Kurbatov B.K., Krylatov A.V., Fu F., Pei J., Ryabov V.V., ... Sarybaev A. A historical literature review of coronary microvascular obstruction and intra-myocardial hemorrhage as functional/structural phenomena. *J. Biomed. Res.* 2023;37(4):281–302. doi: 10.7555/JBR.37.20230021
16. Ryabov V.V., Vyshlov E.V., Maslov L.N., Naryzhnaya N.V., Mukhomedyanov A.V., Boshchenko A.A., Derkachev I.A., Kurbatov B.K., Krylatov A.V., Gombozhapova A.E., ... Diez E.R. The role of microvascular obstruction and intra-myocardial hemorrhage in reperfusion cardiac injury. analysis of clinical data. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2024;25(3):105. doi: 10.31083/j.rcm2503105
17. Macut D., Ognjanović S., Ašanin M., Krljanić G., Milenković T. Metabolic syndrome and myocardial infarction in women. *Curr. Pharm. Des.* 2021;27(36):3786–3794. doi: 10.2174/1381612827666210610114029
18. Mao Q., Zhou D., Li Y., Wang Y., Xu S.C., Zhao X.H. The triglyceride-glucose index predicts coronary artery disease severity and cardiovascular outcomes in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Dis. Markers.* 2019;2019:6891537. doi: 10.1155/2019/6891537
19. Wang H.H., Jia S.D., Liu Y., Xu J.J., Gao Z., Song Y., Tang X.F., Jiang P., Zhao X.Y., Song L., ... Gao L.J. The impact of metabolic syndrome and its individual components on long-term prognosis of patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2020;100(21):1623–1628. doi: 10.3760/cma.j.cn112137-20190920-02077
20. Maslov L.N., Khaliulin I., Oeltgen P.R., Naryzhnaya N.V., Pei J., Brown S.A., Lishmanov Y.B., Downey J.M. Prospects for creation of cardioprotective and antiarrhythmic drugs based on opioid receptor agonists. *Med. Res. Rev.* 2016;36(5):871–923. doi: 10.1002/med.21395
21. Gross G.J., Auchampach J.A. Reperfusion injury: Does it exist? *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2007;42(1):12–18. doi: 10.1016/j.yjmcc.2006.09.009
22. Zhao Z.Q., Corvera J.S., Halkos M.E., Kerendi F., Wang N.P., Guyton R.A., Vinten-Johansen J. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2003;285(2):579–588. doi: 10.1152/ajpheart.01064.2002
23. Gross E.R., Hsu A.K., Gross G.J. GSK3 β inhibition and KATP channel opening mediate acute opioid-induced cardioprotection at reperfusion. *Basic. Res. Cardiol.* 2007;102(4):341–349. doi: 10.1007/s00395-007-0651-6
24. Förster K., Kuno A., Solenkova N., Felix S.B., Krieg T. The δ -opioid receptor agonist DADLE at reperfusion protects the heart through activation of pro-survival kinases via EGF receptor transactivation. *Am. J.*

Physiol. Heart. Circ. Physiol. 2007;293(3):1604–1608. doi: 10.1152/ajpheart.00418.2007

25. Tsutsumi Y.M., Yokoyama T., Horikawa Y., Roth D.M., Patel H.H. Reactive oxygen species trigger ischemic and pharmacological postconditioning: *In vivo* and *in vitro* characterization. *Life.Sci.* 2007;81(15):1223–1227. doi: 10.1016/j.lfs.2007.08.031

26. Gross G. Role of opioids in acute and delayed preconditioning. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2003;35(7):709–718. doi: 10.1016/S0022-2828(03)00135-4

27. Chen Z., Li T., Zhang B. Morphine postconditioning protects against reperfusion injury in the isolated rat hearts. *J. Surg. Res.* 2008;145(2):287–294. doi: 10.1016/j.jss.2007.07.020

28. Roques B., Gacel G., Daugé V., Baamonde A., Calenco G., Turcaud S., Coric P., Fournie-Zaluski M.C. Novel approaches in the development of new analgesics. *Neurophysiol. Clin.* 1990;20(5):369–387. doi: 10.1016/S0987-7053(05)80205-9

29. Mourouzis I., Saranteas T., Perimenis P., Tesseromatis C., Kostopanagiotou G., Pantos C., Cokinos D.V. Morphine administration at reperfusion fails to improve postischemic cardiac function but limits myocardial injury probably via heat-shock protein 27 phosphorylation. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2009;26(7):572–581. doi: 10.1097/EJA.0b013e32832a225a

30. Gross E.R., Hsu A.K., Gross G.J. Acute methadone treatment reduces myocardial infarct size via the δ -opioid receptor in rats during reperfusion. *Anesth. Analg.* 2009;109(5):1395–1402. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181b92201

31. Wong G.T.C., Li R., Jiang L.L., Irwin M.G. Remifentanyl post-conditioning attenuates cardiac ischemia–reperfusion injury via κ or δ opioid receptor activation. *Acta. Anaesthesiol. Scand.* 2010;54(4):510–518. doi: 10.1111/j.1399-6576.2009.02145.x

32. Huhn R., Heinen A., Weber N.C., Schlack W., Preckel B., Hollmann M.W. Ischaemic and morphine-induced post-conditioning: impact of mKCa channels. *Br. J. Anaesth.* 2010;105(5):589–595. doi: 10.1093/bja/aeq213

33. Kim J.H., Chun K.J., Park Y.H., Kim J., Kim J.S., Jang Y.H., Lee M.Y., Park J.H. Morphine-induced post-conditioning modulates mitochondrial permeability transition pore opening via delta-1 opioid receptors activation in isolated rat hearts. *Korean. J. Anesthesiol.* 2011;61(1):69–74. doi: 10.4097/kjae.2011.61.1.69

34. Chen Z., Liu R., Niu Q., Wang H., Yang Z., Bao Y. Morphine postconditioning alleviates autophagy in ischemia-reperfusion induced cardiac injury through up-regulating lncRNA UCA1. *Biomed. Pharmacother.* 2018;108:1357–1364. doi: 10.1016/j.biopha.2018.09.119

35. Chen Z., Zhang X., Liu Y., Liu Z. Morphine postconditioning protects against reperfusion injury via inhibiting JNK/p38 MAPK and mitochondrial permea-

bility transition pores signaling pathways. *Cell. Physiol. Biochem.* 2016;39(1):61–70. doi: 10.1159/000445605

36. Chen Z., Spahn D.R., Zhang X., Liu Y., Chu H., Liu Z. Morphine postconditioning protects against reperfusion injury: the role of protein kinase c-epsilon, extracellular signal-regulated kinase 1/2 and mitochondrial permeability transition pores. *Cell. Physiol. Biochem.* 2016;39(5):1930–1940. doi: 10.1159/000447890

37. Lei Y., Li X.X., Guo Z. Impact of timing of morphine treatment on infarct size in experimental animal model of acute myocardial ischemia and reperfusion. *Eur. J. Pharmacol.* 2022;928:175094. doi: 10.1016/j.ejphar.2022.175094

38. Wu Y., Gu E.W., Zhu Y., Zhang L., Liu X.Q., Fang W.P. Sufentanil limits the myocardial infarct size by preservation of the phosphorylated connexin 43. *Int. Immunopharmacol.* 2012;13(3):341–346. doi: 10.1016/j.intimp.2012.04.009

39. Tao H., Nuo M., Min S. Sufentanil protects the rat myocardium against ischemia–reperfusion injury via activation of the ERK1/2 pathway. *Cytotechnology.* 2018;70(1):169–176. doi: 10.1007/s10616-017-0127-y

40. Ha J.Y., Lee Y.C., Park S.J., Jang Y.H., Kim J.H. Remifentanyl postconditioning has cross talk with adenosine receptors in the ischemic-reperfused rat heart. *J. Surg. Res.* 2015;195(1):37–43. doi: 10.1016/j.jss.2015.01.010

41. Lin P.T., Chen W.H., Zheng H., Lai Z.M., Zhang L.C. Involvement of AQP 1 in the cardioprotective effect of remifentanyl post-conditioning in ischemia/reperfusion rats. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015;8(8):12736–12745.

42. Chen M., Liu Q., Chen L., Zhang L., Cheng X., Gu E. HDAC3 Mediates cardioprotection of remifentanyl postconditioning by targeting GSK-3 β in H9c2 cardiomyocytes in hypoxia/reoxygenation injury. *Shock.* 2018;50(2):240–247. doi: 10.1097/SHK.0000000000001008

43. James M.K., Feldman P.L., Schuster S.V., Bilotta J.M., Brackeen M.F., Leighton H.J. Opioid receptor activity of GI 87084B, a novel ultra-short acting analgesic, in isolated tissues. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1991;259(2):712–718.

44. Xu J., Bian X., Zhao H., Sun Y., Tian Y., Li X., Tian W. Morphine prevents ischemia/reperfusion-induced myocardial mitochondrial damage by activating δ -opioid receptor/EGFR/ROS pathway. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2022;36(5):841–857. doi: 10.1007/s10557-021-07215-w

45. Peart J.N., Gross E.R., Reichelt M.E., Hsu A., Headrick J.P., Gross G.J. Activation of kappa-opioid receptors at reperfusion affords cardioprotection in both rat and mouse hearts. *Basic Res. Cardiol.* 2008;103(5):454–463. doi: 10.1007/s00395-008-0726-z

46. Kim J.H., Jang Y.H., Chun K.J., Kim J., Park Y.H., Kim J.S., Kim J.M., Lee M.Y. Kappa-opioid receptor activation during reperfusion limits myo-

- cardial infarction via ERK1/2 activation in isolated rat hearts. *Korean J. Anesthesiol.* 2011;60(5):351–356. doi: 10.4097/kjae.2011.60.5.351
47. Wu X., Zhang B., Fan R., Zhao L., Wang Y., Zhang S., Kaye A.D., Huang L., Pei J. U50,488H inhibits neutrophil accumulation and TNF- α induction induced by ischemia–reperfusion in rat heart. *Cytokine.* 2011;56(2):503–507. doi: 10.1016/j.cyto.2011.07.015
48. Wu Y., Wan J., Zhen W.Z., Chen L.F., Zhan J., Ke J.J., Zhang Z.Z., Wang Y.L. The effect of butorphanol postconditioning on myocardial ischaemia reperfusion injury in rats. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2014;18(3):308–312. doi: 10.1093/icvts/ivt516
49. Huang L., Li J., Gu J., Qu M.X., Yu J., Wang Z.Y. Butorphanol attenuates myocardial ischemia reperfusion injury through inhibiting mitochondria-mediated apoptosis in mice. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2018;22(6):1819–1824. doi: 10.26355/eurrev_201803_14601
50. Tsibulnikov S.Yu., Maslov L.N., Mukhomedyanov A.V., Krylatov A.V., Tsibulnikova M.R., Lishmanov Yu.B. Prospects of using of κ -opioid receptor agonists U-50,488 and ICI 199,441 for improving heart resistance to ischemia/reperfusion. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2015;159(6):718–721. doi: 10.1007/s10517-015-3057-8
51. Popov S.V., Mukhomedyanov A.V., Tsibulnikov S.Y., Khaliulin I., Oeltgen P.R., Rajendra Prasad N., Maslov L.N. Activation of peripheral opioid κ_1 receptor prevents cardiac reperfusion injury. *Physiol. Res.* 2021;70(4):523–531. doi: 10.33549/physiolres.934646
52. Mukhomedyanov A.V., Tsibulnikov S.Yu., Maslov L.N. Comparative analysis of infarct size limiting activity of κ -opioid receptor agonists in in vivo reperfused heart. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2021;170(5):594–597. doi: 10.1007/s10517-021-05113-7
53. Zhang S., Zhou Y., Zhao L., Tian X., Jia M., Gu X., Feng N., An R., Yang L., Zheng G., ... Pei J. κ -opioid receptor activation protects against myocardial ischemia-reperfusion injury via AMPK/Akt/eNOS signaling activation. *Eur. J. Pharmacol.* 2018;833:100–108. doi: 10.1016/j.ejphar.2018.05.043
54. Tian X., Zhou Y., Wang Y., Zhang S., Feng J., Wang X., Guo H., Fan R., Feng N., Jia M., ... Pei J. Mitochondrial dysfunction and apoptosis are attenuated on κ -opioid receptor activation through AMPK/GSK-3 β pathway after myocardial ischemia and reperfusion. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2019;73(2):70–81. doi: 10.1097/FJC.0000000000000635
55. Zhang W.P., Zong Q.F., Gao Q., Yu Y., Gu X.Y., Wang Y., Li Z.H., Ge M. Effects of endomorphin-1 postconditioning on myocardial ischemia/reperfusion injury and myocardial cell apoptosis in a rat model. *Mol. Med. Rep.* 2016;14(4):3992–3998. doi: 10.3892/mmr.2016.5695
56. Wu S., Zhang L., Fan H., Huang Y., Zong Q., Gao Q., Li Z. PI3K/Akt signaling pathway mediates the protective effect of endomorphin-1 postconditioning against myocardial ischemia-reperfusion injury in rats. *Nan. Fang. Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2021;41(6):870–875. doi: 10.12122/j.issn.1673-4254.2021.06.09
57. Huang Y.P., Yang T.H., Jin Z.Y., Wang Y., Ye H.W., Gao Q., Li Z.H. Role of mitochondrial permeability transition pore in mediating the effect of endomorphin-1 postconditioning against myocardial ischemia-reperfusion injury in rats. *Nan. Fang Yi. Ke Da Xue Xue Bao.* 2018;38(5):547–553. doi: 10.3969/j.issn.1673-4254.2018.05.07
58. Mukhomedyanov A.V., Maslov L.N., Tsibulnikov S.Yu., Pei J.M. Endomorphins and β -endorphin do not affect heart tolerance to the pathogenic effect of reperfusion. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2016;162(1):23–26. doi: 10.1007/s10517-016-3535-7
59. He S.F., Jin S.Y., Yang W., Pan Y.L., Huang J., Zhang S.J., Zhang L., Zhang Y. Cardiac μ -opioid receptor contributes to opioid-induced cardioprotection in chronic heart failure. *Br. J. Anaesth.* 2018;121(1):26–37. doi: 10.1016/j.bja.2017.11.110
60. Goldberg I.E., Rossi G.C., Letchworth S.R., Mathis J.P., Ryan-Moro J., Leventhal L., Su W., Emmel D., Bolan E.A., Pasternak G.W. Pharmacological characterization of endomorphin-1 and endomorphin-2 in mouse brain. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1998;286(2):1007–1013.
61. Aitchison K.A., Baxter G.F., Moneeb Awan M., Smith R.M., Yellon D.M., Opie L.H. Opposing effects on infarction of delta and kappa opioid receptor activation in the isolated rat heart: implications for ischemic preconditioning. *Basic. Res. Cardiol.* 2000;95(1):1–10. doi: 10.1007/s003950050001
62. Zhu Y., Chi J., Cai S., Liu S., Yuan J., Xu H., Zhou H. High-dose remifentanyl exacerbates myocardial ischemia-reperfusion injury through activation of calcium-sensing receptor-mediated pyroptosis. *Int. J. Med. Sci.* 2023;20(12):1570–1583. doi: 10.7150/ijms.83207
63. Schultz J.E.J., Hsu A.K., Nagase H., Gross G.J. TAN-67, a δ_1 -opioid receptor agonist, reduces infarct size via activation of $G_{i/o}$ proteins and K_{ATP} channels. *Am. J. Physiol.* 1998;274(3):909–914. doi: 10.1152/ajpheart.1998.274.3.H909
64. Huh J., Gross G.J., Nagase H., Liang B.T. Protection of cardiac myocytes via δ_1 -opioid receptors, protein kinase C, and mitochondrial K_{ATP} channels. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2001;280(1):377–383. doi: 10.1152/ajpheart.2001.280.1.H377
65. Mukhomedyanov A.V., Tsibulnikov S.Yu., Krylatov A.V., Maslov L.N. Comparative analysis of infarct size limiting activity of δ -opioid receptor agonists in reperfused heart in vivo. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2021;170(5):604–607. doi: 10.1007/s10517-021-05115-5
66. Maslov L.N., Mukhomedyanov A.V., Tsibulnikov S.Y., Suleiman M.S., Khaliulin I., Oelt-

- gen P.R. Activation of peripheral δ_2 -opioid receptor prevents reperfusion heart injury. *Eur. J. Pharmacol.* 2021;907:174302. doi: 10.1016/j.ejphar.2021.174302
67. Popov S.V., Mukhomedzyanov A.V., Maslov L.N., Naryzhnaya N.V., Kurbatov B.K., Prasad N.R., Singh N., Fu F., Azev V.N. The infarct-reducing effect of the δ_2 opioid receptor agonist deltorphin II: the molecular mechanism. *Membranes (Basel)*. 2023;13(1):63. doi: 10.3390/membranes13010063
68. Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б. Проницаемость гематоэнцефалического барьера для опиоидных пептидов. *Эксперим. и клин. фармакол.* 2017; 80(6): 39–44.
Maslov L.N., Lishmanov Yu.B. The blood-brain barrier permeability for opioid peptides. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology*. 2017;80(6):39–44. [In Russian].
69. Mukhomedzyanov A.V., Popov S.V., Naryzhnaya N.V., Azev V.N., Maslov L.N. The role of δ_2 -opioid receptors in the regulation of tolerance of isolated cardiomyocytes to hypoxia and reoxygenation. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2024;176(4):433–436. doi: 10.1007/s10517-024-06041-y
70. Hou J., Wang H., Li X., Zhu Y. Remifentanyl functions in the adaptive protection of cardiac function following ischemia. *Exp. Ther. Med.* 2017;13(4):1514–1520. doi: 10.3892/etm.2017.4124
71. Zhao S., Zhang C., Pi Z., Li R., Han P., Guo L. Oxycodone protects cardiomyocytes from ischemia-reperfusion-induced apoptosis via PI3K/Akt pathway. *Pharmazie*. 2020;75(9):430–435. doi: 10.1691/ph.2020.0497
72. Seewald M., Coles J.A., Sigg D.C., Iaizzo P.A. Featured Article: Pharmacological postconditioning with delta opioid attenuates myocardial reperfusion injury in isolated porcine hearts. *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. 2017;242(9):986–995. doi: 10.1177/1535370216684041
73. Stiermaier T., Schaefer P., Meyer-Saraei R., Saad M., de Waha-Thiele S., Pöss J., Fuernau G., Graf T., Kurz T., Frydrychowicz A., ... Eitel I. Impact of morphine treatment with and without metoclopramide coadministration on myocardial and microvascular injury in acute myocardial infarction: insights from the randomized MonAMI trial. *J. Am. Heart. Assoc.* 2021;10(9):e018881. doi: 10.1161/JAHA.120.018881
74. Li X., Gui Z., Liu H., Qian S., Jia Y., Luo X. Remifentanyl pretreatment ameliorates H/R-induced cardiac microvascular endothelial cell dysfunction by regulating the PI3K/Akt/HIF-1 α signaling pathway. *Bioengineered*. 2021;12(1):7872–7881. doi: 10.1080/21655979.2021.1969843
75. Tong G., Zhang B., Zhou X., Zhao J., Sun Z., Tao Y., Pei J., Zhang W. Kappa-opioid agonist U50,488H-mediated protection against heart failure following myocardial ischemia/reperfusion: dual roles of heme oxygenase-1. *Cell. Physiol. Biochem*. 2016;39(6):2158–2172. doi: 10.1159/000447911
76. Rajani S.F., Imani A., Faghihi M., Izad M., Kardar G.A., Salehi Z. Post-infarct morphine treatment mitigates left ventricular remodeling and dysfunction in a rat model of ischemia-reperfusion. *Eur. J. Pharmacol.* 2019;847:61–71. doi: 10.1016/j.ejphar.2019.01.023
77. Rajani S.F., Faghihi M., Imani A. Post-infarct morphine treatment reduces apoptosis and myofibroblast density in a rat model of cardiac ischemia-reperfusion. *Eur. J. Pharmacol.* 2020;887:173590. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173590
78. Chen Q.L., Gu E.W., Zhang L., Cao Y.Y., Zhu Y., Fang W.P. Diabetes mellitus abrogates the cardioprotection of sufentanil against ischaemia/reperfusion injury by altering glycogen synthase kinase-3 β . *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2013;57(2):236–242. doi: 10.1111/j.1399-6576.2012.02748.x
79. Zhang Y., Zhang L., Gu E., Zhu B., Zhao X., Chen J. Long-term insulin treatment restores cardioprotection induced by sufentanil postconditioning in diabetic rat heart. *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. 2016;241(6):650–657. doi: 10.1177/1535370215622706
80. Chen L., Chen M., Du J., Wan L., Zhang L., Gu E. Hyperglycemia attenuates remifentanyl postconditioning-induced cardioprotection against hypoxia/reoxygenation injury in H9c2 cardiomyoblasts. *J. Surg. Res.* 2016;203(2):483–490. doi: 10.1016/j.jss.2016.03.052
81. Chen X., Zhao S., Xia Y., Xiong Z., Li Y., Tao L., Zhang F., Wang X. G protein coupled receptor kinase-2 upregulation causes κ -opioid receptor desensitization in diabetic heart. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2017;482(4):658–664. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.11.090
82. Zemljic-Harpf A.E., See Hoe L.E., Schilling J.M., Zuniga-Hertz J.P., Nguyen A., Vaishnav Y.J., Belza G.J., Budiono B.P., Patel P.M., Head B.P., ... Patel H.H. Morphine induces physiological, structural, and molecular benefits in the diabetic myocardium. *FASEB. J.* 2021;35(3):e21407. doi: 10.1096/fj.201903233R
83. Logvinov S.V., Naryzhnaya N.V., Kurbatov B.K., Gorbunov A.S., Birulina Y.G., Maslov L.N., Oeltgen P.R. High carbohydrate high fat diet causes arterial hypertension and histological changes in the aortic wall in aged rats: The involvement of connective tissue growth factors and fibronectin. *Exp. Gerontol.* 2021;154:111543. doi: 10.1016/j.exger.2021.111543
84. Fuardo M., Lemoine S., Coco C.L., Hannon J.L., Massetti M. [D-Ala2, D-Leu5]-enkephalin (DADLE) and morphine-induced postconditioning by inhibition of mitochondrial permeability transition pore, in human myocardium. *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. 2013;238(4):426–432. doi: 10.1177/1535370212474602
85. Kunecki M., Płazak W., Roleder T., Biernat J., Oleksy T., Podolec P., Gołba K.S. “Opioidergic postconditioning” of heart muscle during ischemia/rep-

- erfusion injury. *Cardiol. J.* 2017;24(4):419–426. doi: 10.5603/CJ.a2016.0090
86. Kunecki M., Roleder T., Biernat J., Kukla P., Tomkiewicz-Pajak L., Deja M., Podolec P., Gołba K.S., Płazak W. Opioidergic conditioning of the human heart muscle in nitric oxide-dependent mechanism. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2018;27(8):1069–1073. doi: 10.17219/acem/70192
87. de Waha S., Eitel I., Desch S., Fuernau G., Lurz P., Urban D., Schuler G., Thiele H. Intravenous morphine administration and reperfusion success in ST-elevation myocardial infarction: insights from cardiac magnetic resonance imaging. *Clin. Res. Cardiol.* 2015;104(9):727–734. doi: 10.1007/s00392-015-0835-2
88. Gwag H.B., Kim E.K., Park T.K., Lee J.M., Yang J.H., Song Y. B., Choi J.H., Choi S.H., Lee S.H., Chang S.A., ... Hahn J.Y. Cardioprotective effects of intracoronary morphine in st-segment elevation myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: a prospective, randomized trial. *J. Am. Heart. Assoc.* 2017;6(4):e005426. doi: 10.1161/JAHA.116.005426
89. Farag M., Spinhakis N., Srinivasan M., Sullivan K., Wellsted D., Gorog D. Morphine analgesia Pre-PPCI Is associated with prothrombotic state, reduced spontaneous reperfusion and greater infarct size. *Thromb. Haemost.* 2018;118(3):601–612. doi: 10.1055/s-0038-1629896
90. Le Corvoisier P., Gallet R., Lesault P.F., Audureau E., Paul M., Ternacle J., Ghostine S., Champagne S., Arrouasse R., Bitari D., ... Teiger E. Intra-coronary morphine versus placebo in the treatment of acute ST-segment elevation myocardial infarction: the MIAMI randomized controlled trial. *BMC. Cardiovasc. Disord.* 2018;18(1):193. doi: 10.1186/s12872-018-0936-8
91. Maslov L.N., Popov S.V., Mukhomedyanov A.V., Naryzhnaya N.V., Voronkov N.S., Ryabov V.V., Boshchenko A.A., Khaliulin I., Prasad N.R., Fu F., ... Oeltgen P.R. Reperfusion cardiac injury: receptors and the signaling mechanisms. *Curr. Cardiol. Rev.* 2022;18(5):63–79. doi: 10.2174/1573403X18666220413121730
92. Lin J., Wang H., Li J., Wang Q., Zhang S., Feng N., Fan R., Pei J. κ -Opioid receptor stimulation modulates TLR4/NF- κ B signaling in the rat heart subjected to ischemia–reperfusion. *Cytokine.* 2013;61(3):842–848. doi: 10.1016/j.cyto.2013.01.002
93. Popov S.V., Mukhomedyanov A.V., Voronkov N.S., Derkachev I.A., Boshchenko A.A., Fu F., Sufianova G.Z., Khlestkina M.S., Maslov L.N. Regulation of autophagy of the heart in ischemia and reperfusion. *Apoptosis.* 2023;28(1-2):55–80. doi: 10.1007/s10495-022-01786-1
94. Zuo Y., Zhang J., Cheng X., Li J., Yang Z., Liu X., Gu E., Zhang Y. Enhanced autophagic flux contributes to cardioprotection of remifentanyl preconditioning after hypoxia/reoxygenation injury in H9c2 cardiomyocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2019;514(3):953–959. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.05.068
95. Maslov L.N., Naryzhnaya N.V., Sirotina M., Mukhomedyanov A.V., Kurbatov B.K., Boshchenko A.A., Ma H., Zhang Y., Fu F., Pei J., Azev V.N., Pereverzev V.A. Do reactive oxygen species damage or protect the heart in ischemia and reperfusion? Analysis on experimental and clinical data. *J. Biomed. Res.* 2023;37(4):268–280. doi: 10.7555/JBR.36.20220261
96. Krylatov A.V., Maslov L.N., Voronkov N.S., Boshchenko A.A., Popov S.V., Gomez L., Wang H., Jaggi A.S., Downey J.M. Reactive oxygen species as intracellular signaling molecules in the cardiovascular system. *Curr. Cardiol. Rev.* 2018;14(4):290–300. doi: 10.2174/1573403X14666180702152436
97. Yellon D.M., Downey J.M. Preconditioning the myocardium: from cellular physiology to clinical cardiology. *Physiol. Rev.* 2003;83(4):1113–1151. doi: 10.1152/physrev.00009.2003
98. Ryabov V.V., Maslov L.N., Vyshlov E.V., Mukhomedyanov A.V., Kilin M., Gusakova S.V., Gombozhapova A.E., Panteleev O.O. Ferroptosis, a regulated form of cell death, as a target for the development of novel drugs preventing ischemia/reperfusion of cardiac injury, cardiomyopathy and stress-induced cardiac injury. *Int. J. Mol. Sci.* 2024;25(2):897. doi: 10.3390/ijms25020897
99. Гатштейн Х., Акил Х. Наркотические анальгетики. Гл. 23. В кн.: *Клиническая фармакология по Гудману и Гилману*. Ред. А.Г. Гилман, Дж. Хардман, Л. Либерд. М.: Практика, 2006. С. 447–484.
- Gatshtein Kh., Akil Kh. Narcotic analgesics. In: *Clinical pharmacology according to Goodman and Gilman*. Eds. A.G. Gilman, J. Khardman, L. Liberd. Moscow: Praktika, 2006. P. 447–484. [In Russian].

Сведения об авторах:

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
Попов Сергей Валентинович, д.м.н., проф., акад. РАН, ORCID: 0000-0002-1607-1482, e-mail: press@cardio-tomsk.ru
Слидневская Алиса Сергеевна, ORCID: 0009-0004-2215-5414, e-mail: alisaslidnevskaa@gmail.com
Кан Артур, ORCID: 0000-0002-6418-1643, e-mail: kan989817@gmail.com
Нарыжная Наталья Владимировна, д.м.н., ORCID: 0000-0003-2264-1928, e-mail: natalynar@yandex.ru

Information about the authors:

Aleksandr V. Mukhomedzyanov, 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

Sergey V. Popov, doctor of medical sciences, professor, academician of the RAS, ORCID: 0000-0002-1607-1482,
e-mail: press@cardio-tomsk.ru

Alisa S. Slidnevskaya, ORCID: 0009-0004-2215-5414, e-mail: alisaslidnevskaa@gmail.com

Artur Kan, ORCID: 0000-0002-6418-1643, e-mail: kan989817@gmail.com

Natalya V. Naryzhnaya, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-2264-1928, e-mail: natalynar@yandex.ru

Поступила в редакцию 10.10.2024

После доработки 03.11.2024

Принята к публикации 24.01.2024

Received 10.10.2024

Revision received 03.11.2024

Accepted 24.01.2024

Сравнительная морфотопометрическая характеристика T_I - и T_{VI} -позвонков человека в первом периоде зрелого возраста и в пожилом возрасте

А.А. Баландин, О.А. Чудинов, И.А. Баландина

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

Резюме

Цель исследования – провести сравнительный анализ линейных размеров T_I - и T_{VI} -позвонков у мужчин и женщин в первом периоде зрелого возраста и в пожилом возрасте по данным компьютерной томографии грудной клетки. **Материал и методы.** В основу работы положены результаты компьютерной томографии у 70 пациентов приемного отделения ГКБ № 3 города Перми в 2023–2024 гг. Исследование выполняли на компьютерном томографе Optima CT660 (GE HealthCare, США), измеряли высоту, ширину и переднезадний размер T_I - и T_{VI} -позвонков. В выборку попали лица с нормальной массой тела, мезоморфным типом телосложения, без травм и аномалий развития скелета в анамнезе. Обследованных разделили на две группы: 30 человек первого периода зрелого возраста (14 мужчин 22–35 лет и 16 женщин 21–35 лет) и 40 лиц пожилого возраста (20 мужчин 61–75 лет и 20 женщин 60–75 лет). **Результаты.** Высота и ширина T_I - и T_{VI} -позвонков как у мужчин, так и у женщин в первом периоде зрелого возраста и пожилом возрасте не различаются ($p > 0,05$). Возрастные изменения переднезаднего размера T_I -позвонка у женщин заключаются в его увеличении ($p < 0,05$), в то время как у мужчин параметры не изменяются ($p > 0,05$). Переднезадний размер T_{VI} -позвонка как у мужчин, так и у женщин к пожилому возрасту не изменяется ($p > 0,05$). Признаков полового диморфизма исследуемых размеров позвонков не обнаружено ($p > 0,05$). **Заключение.** Для проведения различных диагностическо-лечебных манипуляций в области грудного отдела позвоночного столба врачу-специалисту необходим солидный багаж знаний о морфотопометрических особенностях позвонков, связанных с возрастом и полом обследуемого. Результаты данного исследования послужат научным фундаментом для создания нормативных оценочных таблиц и станут отправными точками в дальнейших исследованиях.

Ключевые слова: возраст, морфометрия, позвонок T_I и T_{VI} , компьютерная томография.

Конфликт интересов. Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

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

Для цитирования. Баландин А.А., Чудинов О.А., Баландина И.А. Сравнительная морфотопометрическая характеристика T_I - и T_{VI} -позвонков человека в первом периоде зрелого возраста и в пожилом возрасте. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(2):57–63. doi: 10.18699/SSMJ20250205

Comparative morpho-topometric characteristics of human T_I and T_{VI} vertebrae in the first period of adulthood and old age

A.A. Balandin, O.A. Chudinov, I.A. Balandina

Perm State Medical University named after academician E.A. Vagner
614990, Perm, Petropavlovskaya st., 26

Abstract

Aim of the study was to conduct a comparative analysis of the linear dimensions of T_I and T_{VI} vertebrae in men and women in the first period of adulthood and in old age according to computed tomography (CT) of the chest. **Material and methods:** The work is based on CT results of 70 patients of the admission department of the State Clinical Hospital N 3 in Perm in 2023–2024. All patients agreed to a study conducted to exclude possible lung pathology. CT examination was performed on an Optima 660 computed tomograph (GE HealthCare, USA), the height, width and anteroposterior

size of the T_1 and T_{VI} vertebrae were measured. The sample included subjects with normal body weight, mesomorphic body type, without injuries and skeletal abnormalities in the anamnesis. The patients were divided into two groups: 30 people of the first period of adulthood (14 men aged 22–35 years and 16 women aged 21–35 years) and 40 elderly people (20 men aged 61–75 years and 20 women aged 60–75 years). **Results.** The height and width of T_1 and T_{VI} vertebrae in both men and women in the first period of adulthood and old age do not differ ($p > 0.05$). Age-related changes in the anteroposterior size of the T_1 vertebra in women consist in its increase ($p < 0.05$), while in men the parameters do not change ($p > 0.05$). The anterior-posterior size of the T_{VI} vertebra in both men and women do not change ($p > 0.05$). No signs of sexual dimorphism of the studied vertebral sizes were found ($p > 0.05$). **Conclusions.** To carry out various diagnostic and therapeutic manipulations in the thoracic spine, a specialist doctor needs a solid body of knowledge about the morphotopometric features of the vertebrae associated with the age and gender of the subject. The results of this study will serve as a scientific foundation for the creation of normative evaluation tables and will become starting points for further research.

Key words: age, morphometry, vertebra T_1 and T_{VI} , computed tomography.

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

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

Citation. Balandin A.A., Chudinov O.A., Balandina I.A. Comparative morpho-topometric characteristics of human T_1 and T_{VI} vertebrae in the first period of adulthood and old age. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(2):57–63. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250205

Введение

Старение – это сложный многогранный процесс, приводящий к тотальному снижению функциональных возможностей организма. Каждый орган в теле человека подвержен старению, начиная от головного мозга и заканчивая опорно-двигательным аппаратом [1–4]. Не является исключением и позвоночный столб, который представляет собой прочную и стабильную, но в то же время достаточно гибкую структуру, состоящую из позвонков и межпозвоночных дисков, а его анатомическая форма оптимально выверена длительным эволюционным путем для принятия вертикального положения туловища [5, 6]. Такая особенность строения позвоночного столба обеспечивает широкий диапазон биомеханических движений и значительную функциональную грузоподъемность, что, бесспорно, необходимо для повседневной бытовой активности. Изменения формы и строения отдельных структур позвоночного столба с возрастом увеличивают риск травм, что приводит к утрате трудоспособности и негативно влияет на качество жизни [7]. Одним из стратегически важных отделов позвоночного столба, на наш взгляд, является грудной. Научный интерес к нему вызван ранее проведенными исследованиями, выявившими закономерность того, что грудная клетка повышает стабильность грудного отдела позвоночника во всех плоскостях движения, в основном при осевом вращении туловища и преимущественно в ее верхней части. При этом амплитуда движений в грудном отделе позвоночника, нейтральная зона и внутридисковое давление уменьшаются наряду с увели-

чением жесткости нейтральной и эластичной зон грудного отдела позвоночного столба, сопротивляясь сжатию. В частности, установлено, что реберно-грудное соединение – это основной стабилизатор, а его строение существенно определяет кинематику всего грудного отдела позвоночника, в то время как реберно-поперечные и реберно-позвоночные соединения в основном усиливают стабильность отдельных грудных сегментов, но не изменяют при этом кинематику его грудного отдела [8].

Компьютерная томография (КТ) позволяет детализированно оценивать множество морфометрических показателей позвоночного столба, в том числе и структур его грудного отдела, а использование унифицированного подхода к проведению исследований дает возможность исследовать анатомические структуры на должном качественном уровне прижизненной визуализации [9]. Подробный анализ морфометрии тел позвонков в аксиальной и сагиттальной плоскостях при проведении КТ позволяет более тщательно выявить анатомические закономерности, используя методы прижизненной визуализации для ранней диагностики дегенеративно-дистрофических изменений. Оценка размеров тел позвонков в вышеуказанных плоскостях позволяет дополнить существующие научные сведения об изменениях их формы с целью повышения точности выявления возрастных изменений. Раскрытие определенных возрастных морфологических закономерностей позволит сформулировать актуальные диагностические критерии при обследовании пациентов [10].

В данном исследовании внимание обращено на первый (T_1) и шестой (T_{VI}) грудной позвонок, что обусловлено их высокой клинической значимостью. T_1 является частью крайне уязвимого участка позвоночного столба – сегмент C_{VII} – T_1 представляет собой физиологический переход от подвижного шейного отдела позвоночника с лордозом к относительно жесткому грудному отделу с кифозом, самый высокий показатель неправильной имплантации винтов во время нейрохирургических операций приходится именно на T_1 -позвонки [11]. T_{VI} является конечным позвонком верхней части грудного отдела позвоночного столба (T_1 – T_{VI}). Лечение переломов в этом регионе – сложная техническая и биомеханическая задача из-за окончательного перехода позвоночника от подвижного отдела к неподвижному. Травматические переломы между T_1 - и T_{VI} -позвонками зачастую сопровождаются полными повреждениями спинного мозга, а также другими серьезными дефектами, такими как травмы грудной клетки и сердца [12]. Пациенты, получившие травмы выше T_{VI} -позвонка, представляют собой наиболее уязвимую подгруппу пострадавших, имеющих критически высокий риск дисфункции внутренних органов после кинетического воздействия (нейрогенный шок, потребность в респираторной поддержке и т.д.), и нуждаются в экстренной госпитализации в отделение интенсивной терапии [13].

Цель исследования – провести сравнительный анализ линейных размеров T_1 - и T_{VI} -позвонков у мужчин и женщин в первом периоде зрелого возраста и пожилом возрасте по данным КТ грудной клетки.

Материал и методы

В основу работы положены результаты КТ 70 человек, проходивших обследование в приемном отделении ГБУЗ Пермского края «Городская клиническая больница № 3» в период 2023–2024 гг. Все пациенты дали согласие на исследование, проводимое для исключения вероятной патологии легких по показаниям, на его проведение получено согласие локального этического комитета (протокол № 10 от 27.11.2019).

Исследование выполняли на компьютерном томографе Optima CT660 (GE Healthcare, США). Измеряли высоту, ширину и переднезадний размер T_1 - и T_{VI} -позвонков (рисунок). Анализ томограмм выполняли средствами специализированного программного обеспечения RadiAnt DICOM Viewer (Medixant, Польша). Выборку исследования составили лица с нормальной массой тела, мезоморфным типом телосложения, без травм и

аномалий развития скелета в анамнезе. Обследуемых разделили на две группы: 30 человек первого периода зрелого возраста (14 мужчин 22–35 лет и 16 женщин 21–35 лет) и 40 лиц пожилого возраста (20 мужчин 61–75 лет и 20 женщин 60–75 лет).

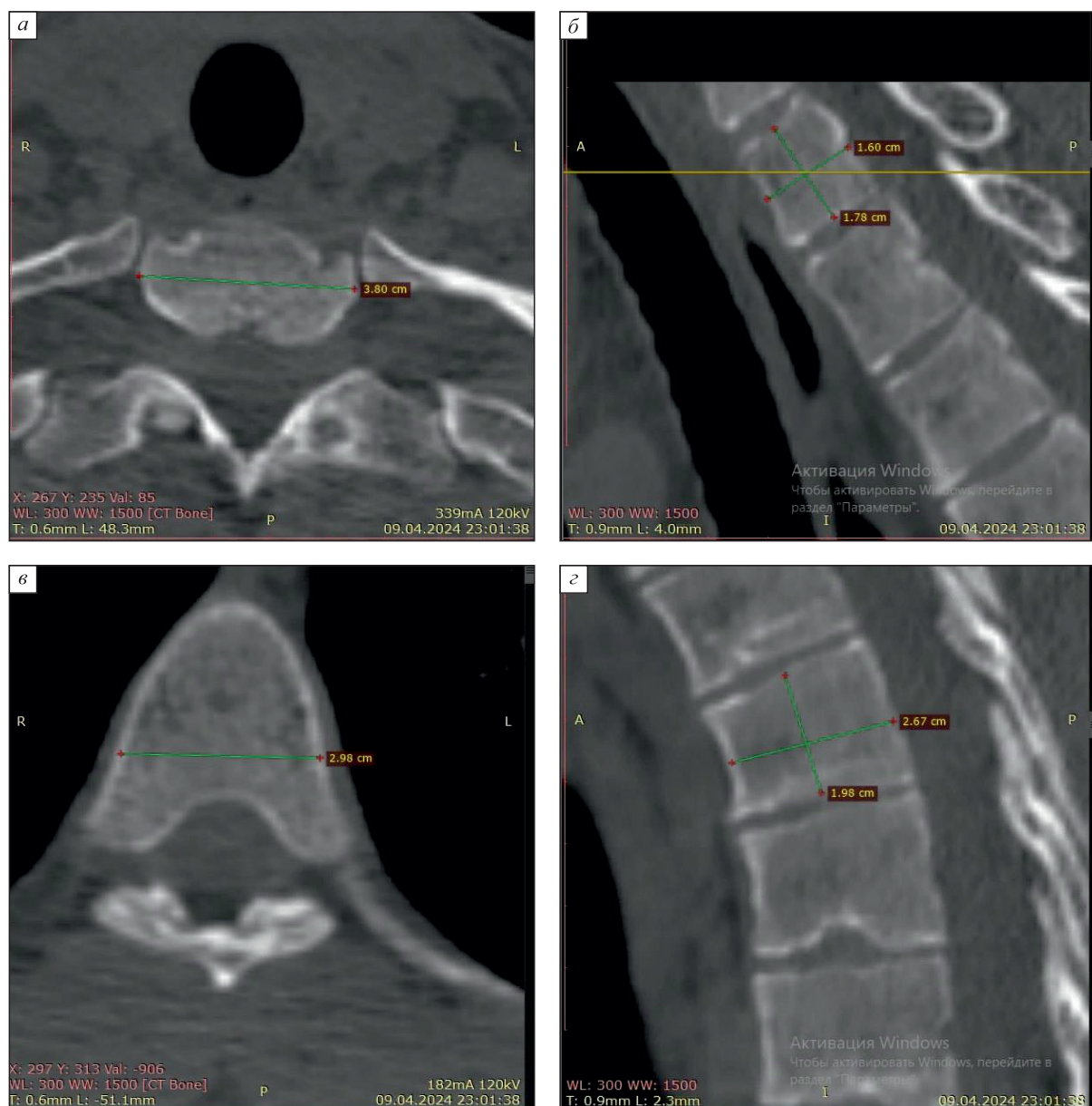
Статистический анализ проводили с помощью программы Microsoft Excel 2019. Результаты представили в виде значений средней арифметической величины (M) и стандартной ошибки (m), максимального и минимального значений в выборке, квадратичного отклонения, медианы, вариационного коэффициента. Для проверки на нормальность распределения вариационных рядов использовался критерий Колмогорова – Смирнова. Параметрический t -критерий Стьюдента использовали для проверки равенства средних значений в двух выборках. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

Данные о линейных размерах T_1 - и T_{VI} -позвонков в исследуемых возрастных периодах представлены в таблице.

При сравнении линейных размеров T_1 - и T_{VI} -позвонков получили следующие результаты. Высота T_1 -позвонка у мужчин и женщин от первого периода зрелого возраста к пожилому возрасту не изменяется ($p = 0,303$, $p = 0,452$ соответственно), также как и T_{VI} -позвонка ($p = 0,385$ и $p = 0,548$ соответственно). Ширина T_1 -позвонка у мужчин и женщин к пожилому возрасту не изменяется ($p = 0,850$ и $p = 0,319$ соответственно), ширина T_{VI} -позвонка у мужчин первого периода зрелого возраста и пожилого возраста одинакова ($p = 0,859$), а у женщин имеет тенденцию к увеличению (на 14,62 %, $p = 0,063$). Динамика переднезаднего размера T_1 -позвонка от первого периода зрелого возраста к пожилому возрасту характеризуется у мужчин тенденцией к увеличению (на 7,76 %, $p = 0,071$), а у женщин – статистически значимым повышением показателя (на 8,85 %, $p = 0,032$). Переднезадний размер T_{VI} -позвонка с возрастом не изменяется ни у мужчин ($p = 0,497$), ни у женщин ($p = 0,384$).

Выявленная тенденция к увеличению ширины и переднезаднего размера позвонков обусловлена их уплощением с возрастом в результате биомеханической нагрузки грудного отдела позвоночника, его опорной и одновременно мобильной функцией, а именно при выполнении наклонов вперед [14, 15]. Морфотопометрические характеристики тел позвонков варьируют в зависимости от уровня их нахождения в позвоночном столбе. Так, T_1 -позвонки граничат с шейным отделом,



Пример измерения ширины (а, в), высоты и переднезаднего размера (б, г) позвонка T_1 (а, б) и T_{VI} (в, г) мужчины 22 лет

An example of measuring the width (а, в), height and anterior-posterior size (б, г) of T_1 (а, б) and T_{VI} vertebrae (в, г) of a 22-year-old man

свободным от высоких нагрузок и менее ограниченным в подвижности. T_{VI} -позвонк находится в относительной близости к середине позвоночного столба и больше настроен на устойчивость и опору, нежели на высокую мобильность, что частично может объяснить увеличение его переднезаднего размера у женщин [14, 16, 18, 19]. Кроме того, у женщин существенное влияние на биомеханические характеристики движений позвоночника оказывает наличие молочных желез, а именно их объем [19].

В исследовании М.А. Иванова и соавт., целью которого было выявление закономерностей строения и взаимоотношения позвонков грудного отдела позвоночника и окружающих его мышц у женщин зрелого возраста, выявлено уменьшение ширины тел T_{IV} – T_{VII} позвонков в сравнении с выше- и нижележащими позвонками [20].

Нами не обнаружено признаков полового диморфизма исследуемых размеров позвонков ($p > 0,05$). В то же время в обширном обзоре V. Gilsanz et al. исследователи утверждают, что

Параметры T_1 - и T_{VI} -позвонков у мужчин и женщин в исследуемых возрастных периодах по данным КТ, мм
 Parameters of T_1 and T_{VI} vertebrae in men and women in the studied age periods according to computer tomography, mm

Возрастной период	Позвонок T _I						Позвонок T _{IV}						
	Пол	$M \pm m$	Max	Min	σ	Cv	Me	$M \pm m$	Max	Min	σ	Cv	Me
Высота													
Первый период зрелого возраста	Мужской	15,23 ± 0,40	16,8	14,0	0,99	0,06	15,0	18,45 ± 0,35	19,5	17,0	0,95	0,05	18,0
	Женский	13,83 ± 0,36	14,3	13,3	0,50	0,04	13,9	16,53 ± 0,50	17,3	15,9	0,71	0,04	16,4
Пожилый возраст	Мужской	14,63 ± 0,41	15,6	13,3	0,92	0,06	14,6	17,55 ± 0,96	20,4	14,9	2,14	0,12	16,1
	Женский	13,31 ± 0,58	16,2	11,3	1,54	0,12	12,9	16,13 ± 0,43	17,9	14,1	1,13	0,07	16,2
Ширина													
Первый период зрелого возраста	Мужской	33,08 ± 1,92	36,8	25,3	4,29	0,13	34,7	26,57 ± 0,81	28,1	23,3	1,82	0,07	27,2
	Женский	29,36 ± 1,12	32,6	23,4	2,97	0,10	29,9	22,30 ± 1,37	24,4	20,6	1,93	0,09	21,9
Пожилый возраст	Мужской	33,47 ± 0,69	36,3	32,1	1,53	0,05	33,0	27,18 ± 0,77	29,9	25,2	1,27	0,06	26,9
	Женский	31,27 ± 1,52	33,4	29,1	2,15	0,07	31,3	25,56 ± 1,00	30,5	22,8	2,64	0,10	24,6
Переднезадний размер													
Первый период зрелого возраста	Мужской	17,40 ± 0,54	18,9	16,2	1,20	0,07	17,7	25,92 ± 0,87	28,2	23,6	1,95	0,08	26,1
	Женский	14,13 ± 0,18	14,4	13,9	0,25	0,02	14,1	22,37 ± 1,02	24,0	21,3	1,44	0,06	21,8
Пожилый возраст	Мужской	18,75 ± 0,48	20,1	17,3	1,06	0,06	19,0	26,82 ± 0,98	29,3	23,0	2,20	0,08	26,9
	Женский	15,38 ± 0,53	18,0	13,7	1,41	0,09	15,2	23,53 ± 0,83	26,6	19,7	2,18	0,09	23,7

площадь поперечного сечения тел позвонков у здоровых новорожденных девочек в среднем на 10 % меньше, чем у новорожденных мальчиков. Это поразительное различие усиливается в младенчестве и с возрастом, в периоде полового созревания, становится наиболее выраженным к моменту полного развития скелета. По мнению ученых, меньшие размеры позвонков – это «эволюционный компромисс» между передвижением человека на двух ногах и вынашиванием потомства, так как во время беременности женщины должны сохранять прямохождение и равновесие, несмотря на увеличение массы тела на 15–25 % [21].

Заключение

Высота T_1 - и T_{VI} -позвонков как у мужчин, так и у женщин от первого периода зрелого возраста к пожилому возрасту не изменяется, ширина T_{VI} имеет тенденцию к увеличению у женщин. Возрастные изменения переднезаднего размера T_1 -позвонка у женщин заключаются в его увеличении, в то время как у мужчин просматривается лишь тенденция к возрастанию показателя. Переднезадний размер T_{VI} -позвонка не изменяется ни у мужчин, ни у женщин. Признаков полового диморфизма исследуемых размеров позвонков не обнаружено. Для проведения различных диагностическо-лечебных манипуляций в области грудного отдела позвоночного столба врачу-специалисту необходим солидный багаж знаний о морфотопометрических особенностях позвонков, связанных с возрастом и полом обследуемого. Результаты данного исследования послужат научным фундаментом для создания нормативных оценочных таблиц T_1 - и T_{VI} -позвонков и станут отправными точками в дальнейших исследованиях.

Список литературы / References

1. Баландин А.А., Юрушбаева Г.С., Баландина И.А. Возрастная корреляционная взаимосвязь показателей площадей мозолистого тела и ствола головного мозга. *Сиб. науч. мед. ж.* 2022;42(3):70–75. doi: 10.18699/SSMJ20220309
- Balandin A.A., Yurushbaeva G.S., Balandina I.A. Age correlation of cerebral corpus callosum and brainstem area indicators. *Sibir-*

skij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal. 2022;42(3):70–75. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20220309

2. Schumacher B., Pothof J., Vijg J., Hoeijmakers J.H.J. The central role of DNA damage in the ageing process. *Nature*. 2021;592(7856):695–703. doi: 10.1038/s41586-021-03307-7

3. Distefano G., Goodpaster B.H. Effects of exercise and aging on skeletal muscle. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2018;8(3):a029785. doi: 10.1101/cshperspect.a029785

4. Balandina I.A., Balandin A.A., Balandin V.A., Zheleznov L.M. Regularities of organometric characteristics of cerebellum in young and old age. *Journal of Global Pharma Technology*. 2017;9(3):49–53.

5. Michaud F., Ligris U., Cuadrado J. Determination of the 3D human spine posture from wearable inertial sensors and a multibody model of the spine. *Sensors (Basel)*. 2022;22(13):4796. doi: 10.3390/s22134796

6. Graham A. Vertebrate evolution: turning heads. *Curr. Biol.* 2005;15(18):R764–766. doi: 10.1016/j.cub.2005.08.060

7. Ferguson S.J., Steffen T. Biomechanics of the ageing spine. *Eur. Spine. J.* 2003;12(Suppl 2):97–103. doi: 10.1007/s00586-003-0621-0

8. Liebsch C., Wilke H.J. How does the rib cage affect the biomechanical properties of the thoracic spine? A systematic literature review. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2022;10:904539. doi: 10.3389/fbioe.2022.904539

9. Сонголов Г.И., Галеева О.П., Редков С.Н. Клиническая анатомия и современные информационные технологии прижизненной визуализации. *Система менеджмента качества: опыт и перспективы*. 2014;(3):77–81.

Songolov G.I., Galeeva O.P., Redkov S.N. Clinical anatomy and modern information technologies of in vivo imaging. *Sistema menedzhmenta kachestva: opyt i perspektivy = Quality Management System: Experience and Prospects*. 2014;(3):77–81. [In Russian].

10. Nazia Fathima S.M., Tamilselvi R., Beham M.P. Role of X-rays in assessment of bone mineral density – a review. In: *Innovations in Electronics and Communication Engineering*. Eds. H Saini, R. Singh, G. Kumar, G. Rather, K. Santhi. Singapore: Springer, 2019. Vol. 65. P. 51–59. doi: 10.1007/978-981-13-3765-9_6

11. Wang X.B., Zheng X., Long H.Q., Chen W.L., Cheng X., Huang Y.L., Xu J.H. Ideal T1 laminar screw fixation based on computed tomography morphometry. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017;18(1):241. doi: 10.1186/s12891-017-1604-3

12. Gattozzi D.A., Friis L.A., Arnold P.M. Surgery for traumatic fractures of the upper thoracic spine (T1–T6). *Surg. Neurol. Int.* 2018;9:231. doi: 10.4103/sni.sni_273_18

13. Arijón I.E., Galeiras R., Quiroga L.S., Velasco M.E.F., Pérttega Díaz S. Trends in the presentation and management of traumatic spinal cord lesions above

T6: 20-Year experience in a tertiary-level hospital in Spain. *J. Spinal Cord Med.* 2022;45(5):720–727. doi: 10.1080/10790268.2020.1851857

14. Анисимова Е.А., Зоткин В.В., Анисимов Д.И., Челнокова Н.О., Попрыга Д.В., Мечева Т.В. Топографическая изменчивость и корреляции абсолютных и относительных размеров грудных позвонков взрослых людей. *Соврем. пробл. науки и образ.* 2020;(2):150.

Anisimova E.A., Zotkin V.V., Anisimov D.I., Chelnokova N.O., Popryga D.V., Mecheva T.V. Topographic variability and correlations of absolute and relative sizes of thoracic vertebrae of adults. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*. 2020;(2):150. [In Russian].

15. Singh R., Srivastva S.K., Prasath C.S., Rohilla R.K., Siwach R., Magu N.K. Morphometric measurements of cadaveric thoracic spine in Indian population and its clinical applications. *Asian Spine J.* 2011;5(1):20–34. doi: 10.4184/asj.2011.5.1.20

16. Анисимова Е.А., Николенко В.Н., Островский В.В., Тома А.И. Морфометрическое обоснование выбора метода хирургической коррекции повреждений грудного отдела позвоночного столба. *Сарат. науч.-мед. ж.* 2009;5(2):254–260.

Anisimova E.A., Nikolenko V.N., Ostrovskiy V.V., Toma A.I. Morphometrical substantiation of surgical method choice of damage correction of chest department of spinal column. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2009;5(2):254–260. [In Russian].

17. Мошкин А.С., Николенко В.Н., Халилов М.А. Закономерности в отношениях размеров тел шейных позвонков в аксиальной плоскости при МРТ. *Наука и инновации в медицине*. 2024;9(1):8–13. doi: 10.35693/SIM601839

Moshkin A.S., Nikolenko V.N., Khalilov M.A.. Regular patterns in the size ratio of the cervical vertebral bodies registered by MRI in the axial plane. *Nauka i innovatsii v meditsine = Science and Innovation in Medicine*. 2024;9(1):8–13 [In Russian]. doi: 10.35693/SIM601839

18. Egwu O.A., Okechukwu G.N., Uzomba G.C., Eze S.O., Ezemagu U.K. Typical thoracic vertebrae morphometry: A cadaveric study in Nigeria. *Journal of the Anatomical Society of India* 2019;68(2):110–118. doi: 10.4103/JASI.JASI_8_19

19. Tunckale T., Gurdal S.O., Caliskan T., Topcu B., Yuksel M.O. The impact of various breast sizes of women on vertebral column and spinopelvic parameters. *Turk. Neurosurg.* 2021;31(5):699–703. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.30936-20.2

20. Иванов М.А., Яшина И.Н., Ключкова С.В., Яшин Ф.Д., Рыбалко Д.Ю. Системные взаимоотношения строения грудных позвонков и околопозвоночных мышц у женщин зрелого

возраста по данным компьютерной томографии. *Мед. вестн. Башкортостана*. 2023;18(6):39–44.

Ivanov M.A., Yashina I.N., Klochkova S.V., Yashin F.D., Rybalko D.Yu. Systemic interaction of the structure of the thoracic vertebrae and paravertebral muscles in mature women according to computed tomography. *Meditinskiy vestnik Bashkortostana* =

Medical Herald of Bashkortostan. 2023;18(108):39–44. [In Russian].

21. Gilsanz V., Wren T.A.L., Ponrartana S., Mora S., Rosen C.J. Sexual dimorphism and the origins of human spinal health. *Endocr. Rev.* 2018;39(2):221–239. doi: 10.1210/er.2017-00147

Сведения об авторах:

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

Чудинов Олег Анатольевич, ORCID: 0009-0007-7022-8499, e-mail: g89223641902@gmail.com

Баландина Ирина Анатольевна, д.м.н., проф., ORCID 0000-0002-4856-9066, e-mail: balandina_ia@mail.ru

Information about the authors:

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

Oleg A. Chudinov, ORCID: 0009-0007-7022-8499, e-mail: g89223641902@gmail.com

Irina A. Balandina, doctor of medical sciences, professor, ORCID 0000-0002-4856-9066, e-mail: balandina_ia@mail.ru

Поступила в редакцию 14.10.2024

После доработки 26.12.2024

После повторной доработки 12.02.2025

Принята к публикации 13.02.2025

Received 14.10.2024

Revision received 26.12.2024

Second revision received 12.02.2025

Accepted 13.02.2025

Морфометрические параметры суставной щели височно-нижнечелюстного сустава у взрослых

О.В. Калмин, Е.В. Горячева

Пензенский государственный университет
440000, г. Пенза, ул. Красная, 40

Резюме

В связи с частым возникновением и развитием патологических процессов в височно-нижнечелюстном суставе значительно увеличивается потребность в детальных сведениях о ширине суставной щели. Цель исследования – изучение половых и билатеральных различий размерных характеристик суставной щели височно-нижнечелюстного сустава у лиц первого периода зрелого возраста. **Материал и методы.** Изучили 620 конусно-лучевых компьютерных томограмм в сагиттальной и фронтальной плоскостях 155 человек в возрасте от 21 года до 35 лет, имеющих ортогнатический прикус, физиологическую окклюзию. **Результаты и их обсуждение.** Ширина суставной щели в переднем отделе в сагиттальной проекции справа на 18 % больше, чем слева, без учета пола и сторон, в то время как в верхнем и заднем отделах – меньше на 3,9 и 7,7 % соответственно; на фронтальных томограммах ширина суставной щели во всех отделах больше справа, чем слева (в медиальном отделе на 2,0 %, в латеральном – на 1,0 %). У женщин наименьшая ширина суставной щели отмечалась в верхнем отделе в сагиттальной проекции и в центральном отделе на фронтальной проекции, будучи на 20,2 % меньше, чем у мужчин, в этих отделах. Во фронтальной плоскости ширина суставной щели справа в медиальном и латеральном отделах у женщин также больше (на 8,3 и 19,5 % соответственно). Слева у лиц женского пола ширина суставной щели в сагиттальной и фронтальной плоскостях статистически значимо больше, чем у мужчин: на 27,2 % – в переднем отделе, на 38,1 % – в центральном, на 9,5 % – в заднем, в медиальном и в латеральном отделах – на 44,3 и 6,6 % соответственно. **Заключение.** Выявлены билатеральные и половые различия ширины суставной щели височно-нижнечелюстного сустава. Без учета пола и сторон она больше на 1,0–18 % справа, чем слева, в переднем отделе в сагиттальной проекции и во фронтальной проекции, в то время как в верхнем и заднем отделах – справа на 3,9–7,7 % меньше, чем слева. В сагиттальной и фронтальной плоскостях ширина суставной щели у мужчин справа на 11,2–14,0 % меньше, чем у женщин, однако в переднем отделе – справа на 17,0 % больше. У женщин в сагиттальной плоскости в переднем, верхнем отделах и во фронтальной плоскости во всех отделах ширина суставной щели слева на 7,8–20,0 % меньше, чем справа, в то время как в заднем отделе в сагиттальной плоскости – на 2,9 % больше.

Ключевые слова: суставная щель, височно-нижнечелюстной сустав, конусно-лучевая компьютерная томограмма, головка нижней челюсти, нижнечелюстная ямка височной кости.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Горячева Е.В., e-mail: Alen85ka@yandex.ru

Для цитирования. Калмин О.В., Горячева Е.В. Морфометрические параметры суставной щели височно-нижнечелюстного сустава у взрослых. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(2):64–69. doi: 10.18699/SSMJ20250206

Morphometric parameters of the joint space of the temporomandibular joint in adults

O.V. Kalmin, E.V. Goryacheva

Penza State University
440026, Penza, Krasnaya st., 40

Abstract

Due to the frequent occurrence and development of pathological processes in the temporomandibular joint, the need for detailed information about the width of the articular gap increases significantly. The aim of the study was to investigate

the sexual and bilateral differences in the dimensional characteristics of the articular gap of the temporomandibular joint in persons of the first period of adulthood. **Material and methods.** We studied 620 cone-beam computed tomograms in the sagittal and frontal planes of 155 humans aged 21 to 35 years and having orthognathic occlusion, physiological occlusion. **The results and discussion.** The width of the articular gap in the anterior section in the sagittal projection on the right was 18 % greater than on the left, excluding gender and sides, while in the upper and posterior sections it was 3.9 and 7.7 % less, respectively; on frontal tomograms, the width of the articular gap in all sections was greater on the right than on the left (in the medial section by 2.0 %, in the lateral – by 1.0 %). In women, the smallest joint gap width was observed in the upper section in the sagittal projection and in the central section on the frontal projection, being 20.2 % smaller than in men in these sections. In the frontal plane, the width of the articular gap on the right in the medial and lateral sections in women was larger (by 8.3 and 19.5 %, respectively). On the left in females the width of the articular gap in the sagittal and frontal planes was statistically significantly greater than in men: by 27.2 % in the anterior department, by 38.1 % in the central, by 9.5 % in the posterior, in the medial and lateral departments – by 44.3 and 6.6 %, respectively. **Conclusions.** Bilateral and sexual differences in the width of the articular gap of the temporomandibular joint were revealed. Excluding gender and sides, it was 1.0–18 % greater on the right than on the left in the anterior section in the sagittal projection and in the frontal projection, whereas in the upper and posterior sections – 3.9–7.7 % less on the right than on the left. In the sagittal and frontal planes, the width of the articular gap on the right in men was 11.2–14.0 % less, than in woman, but in the anterior section it was larger by 17.0 % on the right. In women in the sagittal plane in the anterior, upper and frontal sections, in all departments, the width of the articular gap on the left was 7.8–20.0 % less than on the right, while in the posterior section in the sagittal plane it was 2.9 % larger.

Key words: joint space, temporomandibular joint, cone beam computed tomography, head of the mandible, mandibular fossa of the temporal bone.

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

Correspondence author. Goryacheva E.V., e-mail: Alen85ka@yandex.ru

Citation. Kalmin O.V., Goryacheva E.V. Morphometric parameters of the joint space of the temporomandibular joint in adults. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(2):64–69. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250206

Введение

Височно-нижнечелюстной сустав образован суставными поверхностями головки нижней челюсти и нижнечелюстной ямкой височной кости [1, 2]. В настоящее время имеется недостаточно сведений о размерных характеристиках ширины суставной щели у взрослых людей. Их изучение актуально для стоматологов, хирургов, ортодонтов, ортопедов, которые наиболее часто имеют дело с планированием лечения дисфункций височно-нижнечелюстного сустава. Важное значение для реконструкции прикуса имеют знания о правильном соотношении всех элементов височно-нижнечелюстного сустава, и умение правильно позиционировать и восстанавливать исходную физиологическую ширину суставной щели с помощью смещения нижней челюсти в положение центральной окклюзии необходимо как в ортопедической, ортодонтической стоматологии, так и в челюстно-лицевой хирургии. Важным диагностическим моментом в выявлении начальных изменений элементов височно-нижнечелюстного сустава может служить изменение ширины суставной щели в переднем, верхнем, заднем отделах, а также в медиальном и латеральном отделах [3]. По мнению многих авторов, сужение

суставной щели как справа, так и слева в верхнем или заднем отделах может свидетельствовать о возможной патологии височно-нижнечелюстного сустава [2, 3].

Исходя из этого, целью данного исследования явилось изучение половых и билатеральных различий размерных характеристик суставной щели височно-нижнечелюстного сустава у лиц первого периода зрелого возраста.

Материал и методы

Проанализировано 620 конусно-лучевых томограмм в сагиттальной и фронтальной проекциях у 155 лиц первого периода зрелого возраста с ортогнатическим прикусом и физиологической окклюзией (78 мужчин в возрасте от 22 до 35 лет, 77 женщин в возрасте от 21 года до 35 лет). Конусно-лучевую компьютерную томографию проводили на аппарате Pax-i (Vatech, Южная Корея) с программным обеспечением Ez3D-i64. Доза облучения составляла 0,54 мкЗв. На сагиттальных срезах томограмм ширину суставной щели изучали в области ее переднего, верхнего и заднего отделов, на фронтальных – в медиальном, центральном и латеральном отделах. Изменений в ширине суставной щели между верхним и центральным

отделами не выявлено, поэтому в данном исследовании оба измерения рассматривались как ширина суставной щели в верхнем отделе.

Ширину суставной щели в сагиттальной плоскости исследовали в паре верхних квадрантов, образованных вертикальной и горизонтальной осями, с добавлением биссектрис углов, образованных этими квадрантами: в переднем и заднем отделах – по биссектрисам, в верхнем отделе – с помощью вертикальной оси координат (рисунок, а). На фронтальном срезе ее измеряли в медиальном, центральном и латеральном отделах, в первом и третьем случае – с помощью биссектрис, во втором – с использованием вертикальной оси (рисунок, б) [4].

Данные анализировали с использованием программы Statistica for Windows v.10.0. Для проверки нормальности распределения всех количественных параметров применяли критерий Колмогорова – Смирнова. Поскольку распределение всех изученных параметров было нормальным, рассчитывали среднее арифметическое значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$). Для оценки статистической значимости различий между группами использовали критерий Фишера, корреляционный анализ проводили по методу Спирмена. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

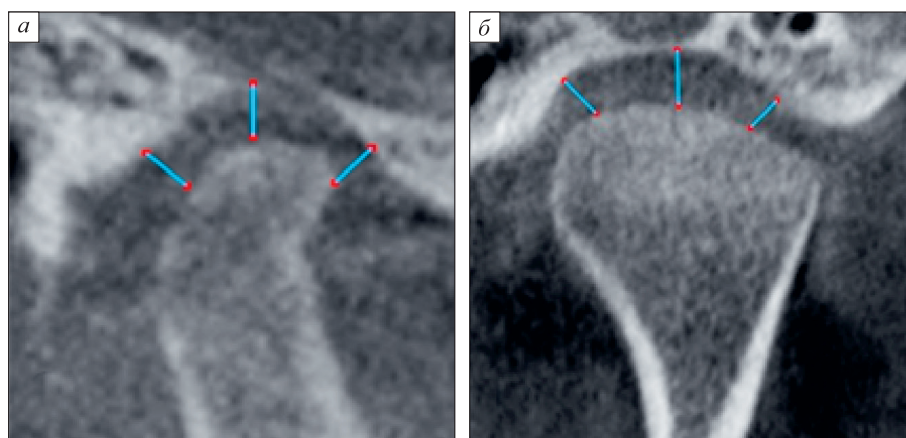
Результаты и их обсуждение

Ширина суставной щели, независимо от пола и стороны, в переднем отделе в сагиттальной проекции составляла $4,23 \pm 1,82$ мм, в верхнем отделе – $3,16 \pm 0,80$ мм, в заднем отделе – $2,97 \pm 0,99$ мм. Во фронтальной проекции

медиальный отдел имел ширину суставной щели $3,48 \pm 1,06$ мм, в то время как латеральный отдел составлял $3,13 \pm 0,96$ мм. У женщин в переднем и заднем отделах ширина суставной щели была больше, чем у мужчин, на 28,3 и 14,9 % соответственно, в верхнем отделе – на 20,3 % меньше, в медиальном отделе – на 19,6 % меньше, в латеральном отделе – на 5,9 % больше (табл. 1). Без учета пола ширина суставной щели в сагиттальной плоскости в переднем отделе справа статистически значимо больше, чем слева (на 18,0 %), в верхнем и заднем отделах – меньше (на 3,9 и 7,7 % соответственно), во фронтальной плоскости в медиальном и латеральном отделах справа больше, чем слева (на 2,0 и 1,0 % соответственно) (см. табл. 1).

У мужчин в сагиттальной проекции ширина суставной щели в переднем отделе справа на 17,0 % больше, чем слева, в верхнем и заднем отделах – меньше на 13,4 и 14,0 % соответственно, на фронтальной томограмме в медиальном и латеральном отделе – меньше на 11,2 и на 12,2 % соответственно (табл. 2). У женщин в сагиттальной проекции ширина суставной щели в переднем и верхнем отделах статистически значимо больше справа (на 18,8 и 7,8 % соответственно), чем слева, в заднем отделе – меньше на 2,9 %, на фронтальной томограмме в медиальном и латеральном отделе – больше на 11,2 и 12,2 % соответственно (см. табл. 2).

У мужчин выявлена прямая связь между сагиттальной шириной суставной щели в верхнем и заднем отделах ($r = 0,71, p < 0,001$), между фронтальной шириной в медиальном и латеральном отделах ($r = 0,45, p < 0,01$). Также обнаружена обратная корреляционная зависимость между шириной суставной щели справа в переднем от-



Измерение ширины суставной щели на сагиттальной (а) и фронтальной (б) томограмме
Measuring joint space width on a sagittal (a) and on the frontal (b) tomogram

Таблица 1. Размерные характеристики ширины суставной щели височно-нижнечелюстного сустава лиц первого периода зрелого возраста, мм

Table 1. Dimensional characteristics of the width of the temporomandibular joint articular gap in persons of the first period of adulthood, mm

Расположение	Мужчины	Женщины	<i>p</i>	Справа	Слева	<i>p</i>
Сагиттальная плоскость:						
передний отдел	3,71 ± 1,20	4,76 ± 2,17	<0,001	4,58 ± 2,07	3,88 ± 1,47	<0,001
верхний отдел	3,51 ± 0,51	2,80 ± 0,89	<0,001	3,10 ± 0,66	3,22 ± 0,93	<0,001
задний отдел	2,76 ± 0,92	3,17 ± 1,01	<0,001	2,86 ± 0,77	3,08 ± 1,16	<0,01
Фронтальная плоскость:						
медиальный отдел	3,86 ± 1,01	3,10 ± 0,98	<0,001	3,52 ± 1,07	3,45 ± 1,07	<0,05
центральный отдел	3,51 ± 0,51	2,80 ± 0,89	<0,001			
латеральный отдел	3,04 ± 0,61	3,22 ± 1,21	<0,001	3,15 ± 1,07	3,12 ± 0,83	<0,01

деле и толщиной суставной щели слева в переднем отделе ($r = -0,47$, $p < 0,01$). У женщин наблюдалась прямая зависимость между шириной суставной щели в переднем и заднем отделах, между шириной суставной щели в латеральном отделе справа и слева (соответственно $r = 0,71$, $p < 0,01$ и $r = 0,79$, $p < 0,001$); между шириной суставной щели в верхнем отделе на сагиттальном срезе и в медиальном отделе на фронтальном срезе ($r = 0,75$, $p < 0,001$). Установлено, что ширина суставной щели в переднем отделе справа и слева увеличивается параллельно ($r = 0,86$, $p < 0,001$). Обнаружена прямая корреляционная связь между шириной суставной щели в верхнем отделе справа и слева ($r = 0,71$, $p < 0,01$), в заднем отделе справа и слева ($r = 0,73$, $p < 0,001$).

М. Imanimoghaddam et al. установили наличие корреляционной связи между шириной суставной щели в верхнем и заднем отделах, что согласуется с полученными нами результатами [5]. В работах [6–8] не обнаружено билатеральных

различий в характеристиках ширины суставной щели, однако отмечено, что максимальной она была в верхнем отделе. В нашем исследовании, напротив, билатеральные различия выявлены: ширина суставной щели в переднем отделе справа больше, чем слева. К. Ikeda et al. установили, что ширина суставной щели в переднем отделе составляет $1,3 \pm 0,2$ мм, в верхнем – $2,5 \pm 0,5$ мм, в заднем – $2,1 \pm 0,3$ мм, а также отметили отсутствие билатеральных различий в величине показателя. Расхождение с результатами наших исследований, возможно, связано с использованием различных методов измерения ширины суставной щели и различным оборудованием [9].

Согласно данным Д.А. Доменюк и соавт., ширина суставной щели в переднем отделе меньше, чем в заднем, в 1,7 раза [10], в то время как в нашем исследовании получены обратные результаты. N.H. Al-Rawi et al. установили, что ширина суставной щели в верхнем и латеральном отделах у женщин меньше, чем у мужчин [11], напротив,

Таблица 2. Билатеральные и половые характеристики ширины суставной щели височно-нижнечелюстного сустава лиц первого периода зрелого возраста, мм

Table 2. Bilateral and sexual characteristics of the width of the temporomandibular joint articular gap in persons of the first period of adulthood, mm

Расположение	Мужчины		<i>p</i>	Женщины		<i>p</i>
	Справа	Слева		Справа	Слева	
Сагиттальная плоскость:						
передний отдел	4,00 ± 1,49	3,42 ± 0,71	<0,001	5,17 ± 2,39	4,35 ± 1,85	<0,001
верхний отдел	3,29 ± 0,32	3,73 ± 0,57	<0,001	2,91 ± 0,83	2,70 ± 0,93	<0,001
задний отдел	2,58 ± 0,50	2,94 ± 1,19	<0,001	3,13 ± 0,89	3,22 ± 1,13	<0,001
Фронтальная плоскость:						
медиальный отдел	3,66 ± 1,09	4,07 ± 0,88	<0,01	3,38 ± 1,02	2,82 ± 0,85	<0,001
латеральный отдел	2,87 ± 0,50	3,22 ± 0,66	<0,001	3,43 ± 1,38	3,02 ± 0,98	<0,001

нами показано, что величина показателя у лиц мужского пола меньше во всех отделах. Данные Е.А Булычевой и соавт. по размерным характеристикам суставной щели совпадают с нашими данными – как на сагиттальной, так и на фронтальной томограмме [12]. А.Н. Ряховский и соавт. установили, что ширина суставной щели в переднем отделе варьирует от 2,46 до 4,74 мм, в верхнем и заднем отделах – от 2,46 до 3,74 мм и от 2,61 до 3,79 мм соответственно [3], что не противоречит полученным нами результатам.

Заключение

Выявлены билатеральные и половые различия ширины суставной щели височно-нижнечелюстного сустава. Без учета пола и сторон в переднем отделе в сагиттальной и фронтальной проекциях она на 1,0–18 % больше справа, чем слева, в то время как в верхнем и заднем отделах – на 3,9–7,7 % меньше. В сагиттальной и фронтальной плоскостях в целом ширина суставной щели у мужчин справа на 11,2–14,0 % меньше, чем слева, однако в переднем отделе – на 17,0 % больше. У женщин в сагиттальной плоскости в переднем и верхнем отделах, а также во фронтальной плоскости во всех отделах слева она на 7,8–20,0 % меньше, чем справа, при этом в заднем отделе на сагиттальной срезе – на 2,9 % больше, чем справа.

Список литературы / References

1. Qiaoling M., Panthi B., Li M., Simon O., Mauro F., Huang L. Temporomandibular condylar morphology in diverse maxillary-mandibular skeletal pattern. *J. Am. Dent. Assoc.* 2018;149(7):589–598. doi: 10.1016/j.adaj.2018.02.016
2. Bonilla-Aragon H., Tallents R.H., Katzberg R.W., Kyrkanides S., Moss M.E. Condyle position as a predictor of temporomandibular joint internal derangement. *J. Prosthet. Dent.* 1999;82(2):205–208. doi: 10.1016/s0022-3913(99)70157-5
3. Ряховский А.Н., Выходцева М.А. Обоснование методики 3D-анализа височно-нижнечелюстного сустава по данным компьютерной томографии. *Стоматология.* 2022;101(1):23–32. doi: 10.17116/stomat202210101123
- Ryakhovsky A.N., Vykhotseva M.A. Validation of the technique of TMJ 3D analysis based on computer tomography. *Stomatologiya = Stomatology.* 2022;101(1):23–32. [In Russian]. doi: 10.17116/stomat202210101123
4. Фадеев Р.А., Зотова Н.Ю., Кузакова А.В. Метод обследования височно-нижнечелюстных суставов с использованием дентальной компьютерной томографии. *Ин-т стоматол.* 2011;(4):34–36.

Fadeev R.A., Zotova N.Yu., Kuzakova A.V. A method of examination of temporomandibular joints using dental computed tomography. *Institut stomatologii = The Dental Institute.* 2011;(4):34–36 [In Russian].

5. Imanimoghaddam M., Madani A.S., Mahdavi P., Bagherpour A., Darijani M., Ebrahimnejad H. Evaluation of condylar positions in patients with temporomandibular disorders: A cone-beam computed tomographic study. *Imaging Sci Dent.* 2016;46(2):127–131. doi: 10.5624/isd.2016.46.2.127

6. Al-koshab M., Nambiar P., John J. Assessment of condyle and glenoid fossa morphology using CBCT in South-East Asians. *PLoS One.* 2015;10(3):e0121682. doi: 10.1371/journal.pone.0121682

7. Sulun T., Cemgil T., Duc J.M., Rammelsberg P., Jager L., Gernet W. Morphology of the mandibular fossa and inclination of the articular eminence in patients with internal derangement and in symptom-free volunteers. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 2001;92(1):98–107. doi: 10.1067/moe.2001.114621

8. Kurita H., Ohtsuka A., Kobayashi H., Kurashina K. Flattening of the articular eminence correlates with progressive internal derangement of the temporomandibular joint. *Dentomaxillofac. Radiol.* 2000;29(5):277–279. doi: 10.1038/sj/dmfr/4600542

9. Ikeda K., Kawamura A. Assessment of optimal condylar position with limited cone-beam computed tomography. *Am. J. Orthod. Dentofacial. Orthop.* 2009;135(4):495–501. doi: 10.1016/j.ajodo.2007.05.021

10. Доменюк Д.А., Ведешина Э.Г., Дмитриенко С.В. Применение краниометрических и морфологических исследований в оценке структурных элементов височно-нижнечелюстного сустава. *Кубан. науч. мед. вестн.* 2017;(1):33–40. doi: 10.25207/1608-6228-2017-1-33-40

Domenyuk D.A., Vedeshina E.G., Dmitrienko S.V. The use of craniometric and morphological studies in the assessment of structural elements of the temporomandibular joint. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2017;(1):33–40. [In Russian]. doi: 10.25207/1608-6228-2017-1-33-40

11. Al-Rawi N.H., Uthman A.T., Sodeify S.M. Spatial analysis of mandibular condyles in patients with temporomandibular disorders and normal controls using cone beam computed tomography. *Eur. J. Dent.* 2017;11(1):99–105. doi: 10.4103/ejd.ejd_202_16

12. Булычева Е.А., Булычева Д.С. Рентгеноанатомические особенности при заболеваниях височно-нижнечелюстного сустава. *Клин. стоматол.* 2023;26(2):66–74. doi: 10.37988/1811-153X_2023_2_66

Bulycheva E.A., Bulycheva D.S. X-ray and anatomical features of the temporomandibular joint disorders. *Klinicheskaya stomatologiya = Clinical Dentistry.* 2023;26(2):66–74 [In Russian]. doi: 10.37988/1811-153X_2023_2_66

Сведения об авторах:

Калмин Олег Витальевич, д.м.н., ORCID: 0000-0002-4084-967X, e-mail: ovkalmin@gmail.com
Горячева Елена Владимировна, ORCID: 0000-0003-3299-6933, e-mail: Alen85Ka@yandex.ru

Information about the authors:

Oleg V. Kalmin, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-4084-967X, e-mail: ovkalmin@gmail.com
Elena V. Goryacheva, ORCID: 0000-0003-3299-6933, e-mail: Alen85Ka@yandex.ru

Поступила в редакцию 29.11.2024

После доработки 20.03.2025

Принята к публикации 20.03.2025

Received 29.11.2024

Revision received 20.03.2025

Accepted 20.03.2025

Топографическая анатомия печени детей и подростков по данным прижизненной визуализации

А.С. Лозинский

Оренбургский государственный медицинский университет Минздрава России
460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6

Резюме

Цель исследования – установление возрастных и половых закономерностей топографии печени детей и подростков по данным прижизненной визуализации для использования при определении скелетотопии органов брюшной полости. **Материал и методы.** Проанализированы компьютерные томограммы живота 88 детей и подростков без видимой патологии со стороны органов брюшной полости. Обследованные разделены на четыре возрастные группы: периоды раннего, первого и второго детства, подростковый период. Исследование выполнено на 16-срезовых компьютерных томографах с определением расстояния от печени до поверхности тела, соседних органов и анатомических образований живота, скелетотопии. **Результаты и их обсуждение.** Установлено статистически значимое увеличение расстояния от печени до поперечной ободочной кишки, петель тощей и подвздошной кишок, брюшной аорты и селезенки и уменьшение расстояния от печени до двенадцатиперстной кишки от раннего детского к подростковому возрасту. Скелетотопически с возрастом определена тенденция к более низкому расположению печени. Правая доля печени в большинстве случаев располагалась между Th_{VIII} и $L_{III}-L_{IV}$ у обследованных раннего детского возраста и между Th_X и L_{IV} у подростков. Левая доля печени преимущественно размещалась между Th_{IX} и L_I-L_{II} в раннем детском возрасте и между Th_X-Th_{XI} и $L_{II}-L_{III}$ в подростковом. Ворота печени располагались на уровне Th_{XII} в раннем детском возрасте и на уровне $Th_{XII}-L_I$ в подростковом. Расстояние между печенью и поверхностью тела статистически значимо увеличивалось по всем линиям от раннего детского к подростковому возрасту. Достоверные различия между показателями девочек и мальчиков одной возрастной группы установлены среди подростков по левой средней подмышечной, левой лопаточной, правой лопаточной и правой средней подмышечной линиям. **Заключение.** В статье представлена топографо-анатомическая характеристика печени детей и подростков и установлены закономерности изменения с учетом пола и возраста обследованных.

Ключевые слова: печень, компьютерная томография, дети, подростки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Лозинский А.С., e-mail: a-lozinskiy@mail.ru

Для цитирования: Лозинский А.С. Топографическая анатомия печени детей и подростков по данным прижизненной визуализации. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(2):70–79. doi: 10.18699/SSMJ20250207

Topographic anatomy of the liver of children and adolescents according to intravital imaging

A.S. Lozinskiy

Orenburg State Medical University of Minzdrav of Russia
460000, Orenburg, Sovetskaya st., 6

Abstract

The aim of the study was to establish age- and gender-related patterns of liver topography in children and adolescents based on intravital visualization data for use in determining the skeletotopy of abdominal organs. **Material and methods.** Abdominal computed tomograms of 88 children and adolescents without visible pathology of the abdominal organs were analyzed. The subjects were divided into 4 age groups: periods of early, first and second childhood, and adolescence. The study was performed on 16-slice computed tomographs to determine the distance from the liver to

the body surface, adjacent organs and anatomical structures of the abdomen, and skeletotopy. The obtained data were subjected to variational statistical processing to determine the median, the values of the 25th–75th percentiles, and the reliability of differences according to the Mann – Whitney U criterion. **Results and discussion.** A statistically significant increase in the distance from the liver to the transverse colon, loops of the jejunum and ileum, abdominal aorta and spleen and a decrease in the distance from the liver to the duodenum from early childhood to adolescence were established. Skeletotopically, a tendency towards a lower location of the liver was determined with age. The right lobe of the liver in most cases was located between Th_{VIII} and L_{III}–L_{IV} in those examined in early childhood, and between Th_X and L_{IV} in adolescents. The left lobe of the liver in most cases was located between Th_{IX} and L_I–L_{II} in early childhood, and between Th_X–Th_{XI} and L_{II}–L_{III} in adolescence. The porta hepatis was located at the level of Th_{XII} in early childhood and at the level of Th_{XII}–L_I in adolescence. The distance between the liver and the body surface statistically significantly increased along all lines from early childhood to adolescence. Reliable differences between the indicators of girls and boys of the same age group were established among adolescents along the left middle axillary, left scapular, right scapular and right middle axillary lines. **Conclusions.** The article presents the topographic and anatomical characteristics of the liver in children and adolescents and establishes patterns of change taking into account the gender and age of the subjects.

Key words: liver, computed tomography, children, adolescents.

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

Correspondence author. Lozinskiy A.S., e-mail: a-lozinskiy@mail.ru

Citation. Lozinskiy A.S. Topographic anatomy of the liver of children and adolescents according to intravital imaging. *Sibirskiy nauchnyy medicinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(2):70–79. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250207

Введение

На сегодняшний день растет количество выполняемых оперативных вмешательств на печени у детей [1–3], в том числе трансплантаций печени [4, 5], идет активное развитие 3D-моделирования [6] и тканевой инженерии [7], что диктует необходимость детального и всестороннего изучения топографической анатомии печени у детей и подростков по данным прижизненной визуализации. В литературе встречаются работы по морфометрии печени, включая данные прижизненных методов визуализации [8–11], в том числе среди детей [12]. Имеются публикации по сегментарному строению печени [13], венозному руслу [14] и артериальному кровоснабжению печени [15–18], однако в основном эти работы содержат сведения по взрослому населению либо выполнены на секционном материале. Работы по анатомии и топографии печеночных желчных протоков также выполнены либо на секционном материале [19], либо у взрослых [20].

Вместе с тем знание возрастных и половых закономерностей прижизненной топографии печени детей и подростков позволит оптимизировать оперативные доступы к печени и использовать полученные данные при выполнении рентгенологических и ультразвуковых методов исследования с учетом пола и возраста.

Цель исследования – установление возрастных и половых закономерностей топографии печени детей и подростков по данным прижизненной визуализации для использования при определении скелетотопии органов брюшной полости.

Материал и методы

С диагностической целью выполнен анализ компьютерных томограмм живота 88 детей и подростков из архива рентгенологического отделения ГАУЗ «Областная детская клиническая больница» (г. Оренбург). В исследование включены лица, не имеющие на момент его проведения видимой патологии органов живота и с отсутствием в анамнезе оперативных вмешательств на них. Выполнение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Оренбургский государственный медицинский университет Минздрава России (протокол № 74 от 03.10.2024), на его проведение получено письменное согласие законных представителей пациентов. Компьютерные томограммы были анонимизированы и деперсонифицированы. Всего обследовано 88 детей и подростков от 1 года до 16 лет, их средний возраст составил 9,4 года (девочек – 7,6 года, мальчиков – 8,4 года). Участники разделены на четыре возрастные группы в соответствии со схемой возрастной периодизации онтогенеза человека, принятой в 1965 г. (табл. 1).

Исследования выполнены на 16-срезовых компьютерных томографах BrightSpeed (GE, США) и Aquilion (Toshiba, Япония) с толщиной среза 1–1,25 мм в нативную, раннюю артериальную, портальную венозную и отсроченную венозную фазу. Контрастное усиление выполняли с использованием неионизированного низкоосмолярного рентгеноконтрастного препарата Ультравист 370. С помощью программы RadiAnt DICOM Viewer (версия 2024.1) на уровнях средин

Таблица 1. Распределение исследуемых по возрастным группам и подгруппам

Table 1. Distribution of subjects by age groups and subgroups

№ группы (возрастной период)	№ под-группы	n
1-я (период раннего детства)	Всего	1
	Девочки	2
	Мальчики	3
2-я (период первого детства)	Всего	4
	Девочки	5
	Мальчики	6
3-я (период второго детства)	Всего	7
	Девочки	8
	Мальчики	9
4-я (подростковый период)	Всего	10
	Девочки	11
	Мальчики	12
Итого	Всего	88
	Девочки	42
	Мальчики	46

тел позвонков от Th_{xII} до L_v определены расстояние от печени до желчного пузыря, нижней полой вены, двенадцатиперстной кишки, поперечной ободочной кишки, восходящей ободочной кишки, петель тощей и подвздошной кишок, правой почки, правого надпочечника, брюшной аорты, желудка, брюшной части пищевода и селезенки; скелетотопия верхней и нижней границ правой и левой долей печени, ворот печени; расстояние от ближайшей точки печени до поверхности тела по продолжениям передней срединной, левой среднеключичной, левой средней подмышечной, левой лопаточной, правой лопаточной, правой средней подмышечной, правой среднеключичной линий. Схема измерений некоторых показателей топографии печени представлена на рис. 1.

Полученные данные подвергнуты вариационно-статистической обработке с помощью программы Statistica V10. Использованы критерии непараметрической статистики с определением медианы и значений нижнего и верхнего квартилей ($Me [Q1; Q3]$). Значимость различий полученных значений определяли с помощью U-критерия Манна – Уитни. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

В результате проведенного исследования установлено достоверное увеличение расстояния

от печени до поперечной ободочной кишки, петель тощей и подвздошной кишок, брюшной аорты и селезенки с возрастом (табл. 2). Расстояние от печени до нижней полой вены, правой почки и брюшной части пищевода имело тенденцию к снижению без достоверных различий, расстояние между печенью и желчным пузырем, восходящей ободочной кишкой, правым надпочечником и желудком с возрастом не изменялось (см. табл. 2). Статистически значимых различий между показателями девочек и мальчиков одного возраста не определено.

При изучении скелетотопии печени установлено, что верхняя граница правой доли среди девочек раннего детского возраста в 50,0 % случаев определялась на уровне межпозвоночного диска $Th_{VIII}-Th_{IX}$, среди мальчиков – в 46,2 % случаев на уровне Th_{VIII} . В подростковом периоде у 33,4 % обследованных девочек верхняя граница правой доли печени определялась на уровне Th_x , а у мальчиков-подростков – в 45,5 % случаев на уровне межпозвоночного диска Th_x-Th_{XI} (рис. 2). В 1-й группе верхняя граница левой доли печени в 50,0 % случаев у девочек и в 38,5 % случаев у мальчиков располагалась на уровне Th_{IX} . В 4-й группе у девочек в 41,7 % случаев верхняя граница левой доли находилась на уровне межпозвоночного диска Th_x-Th_{XI} , а у мальчиков по 27,3 % на уровне межпозвоночного диска Th_x-Th_{XI} и Th_{XI} .

Как видно на рис. 3, у 75,0 % обследованных девочек 1-й группы нижняя граница правой доли печени определена на уровне L_{III} , а у 38,5 % мальчиков той же группы – на уровне межпозвоночного диска $L_{III}-L_{IV}$. По 33,3 % обследованных девочек 4-й группы имели нижнюю границу правой доли на уровне L_{III} и межпозвоночного диска $L_{III}-L_{IV}$, в то время как мальчики – на уровне L_{IV} в 45,4 % случаев. В подавляющем большинстве случаев нижняя граница левой доли печени определена на уровне L_I среди девочек (50,0 %) и на уровне межпозвоночного диска L_I-L_{II} среди мальчиков (38,4 %) 1-й группы. К подростковому периоду определено смещение скелетотопических границ до уровня L_{II} у 33,3 % девочек и до уровня межпозвоночного диска $L_{II}-L_{III}$ у 36,4 % мальчиков. При анализе скелетотопии ворот печени, как одного из важнейших анатомических образований при операциях на органах гепатобилиарной зоны, определена аналогичная картина. Среди 50,0 % девочек и 53,8 % мальчиков 1-й группы ворота печени располагались на уровне середины тела позвонка Th_{xII} . К подростковому периоду среди девочек в 41,8 % случаев ворота печени определялись

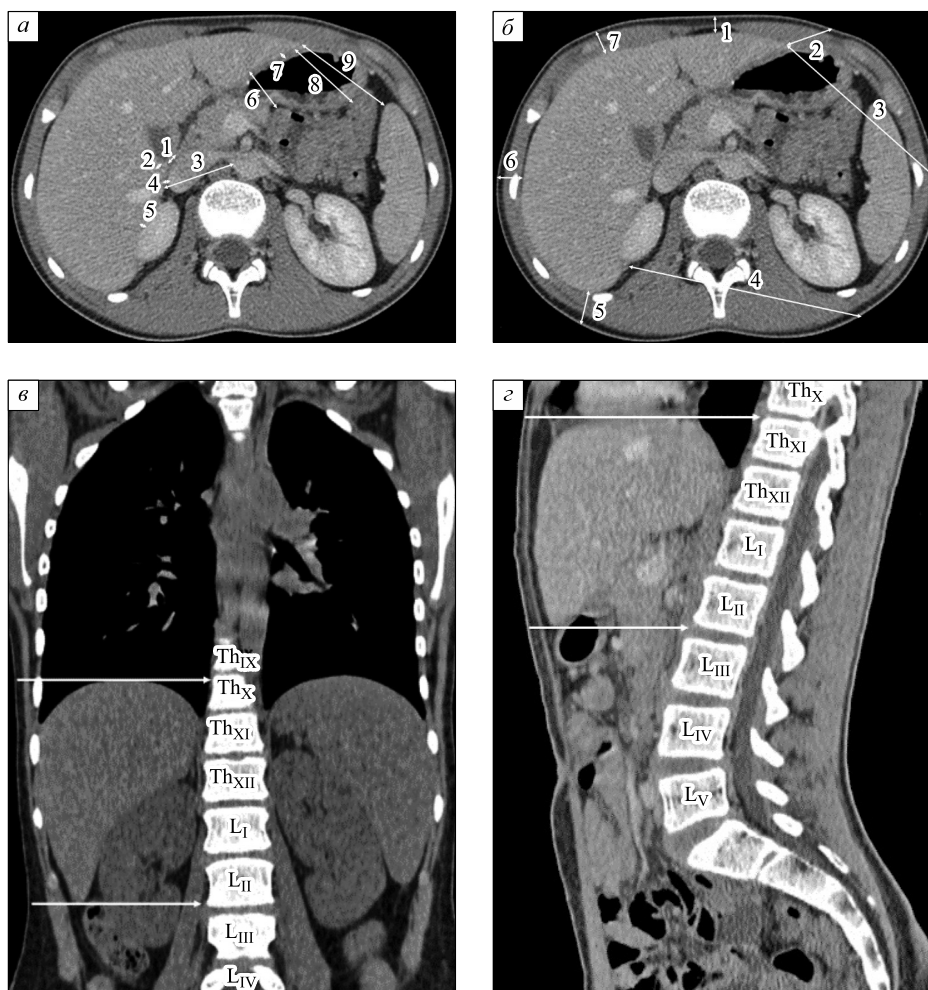


Рис. 1. Схема измерений показателей топографии печени. а – расстояние от печени до других органов и анатомических образований (1 – до двенадцатиперстной кишки, 2 – до желчного пузыря, 3 – до брюшной аорты, 4 – до нижней полой вены, 5 – до правой почки, 6 – до петель тощих и подвздошных кишок, 7 – до желудка, 8 – до поперечной ободочной кишки, 9 – до селезенки); б – расстояние от ближайшей точки печени до поверхности тела по продолжениям линий (1 – до передней срединной линии, 2 – до левой среднеключичной линии, 3 – до левой средней подмышечной линии, 4 – до левой лопаточной линии, 5 – до правой лопаточной линии, 6 – до правой средней подмышечной линии, 7 – до правой среднеключичной линии); схема определения скелетотопии правой доли печени на фронтальном срезе (в) и левой доли печени на сагитальном срезе (г)

Fig. 1. Scheme of measuring liver topography parameters. а – distance from the liver to other organs and anatomical structures (1 – to the duodenum, 2 – to the gallbladder, 3 – to the abdominal aorta, 4 – to the inferior vena cava, 5 – to the right kidney, 6 – to the loops of the jejunum and ileum, 7 – to the stomach, 8 – to the transverse colon, 9 – to the spleen); б – distance from the nearest point of the liver to the body surface along the extensions of the lines (1 – to the anterior midline, 2 – to the left midclavicular line, 3 – to the left midaxillary line, 4 – to the left scapular line, 5 – to the right scapular line, 6 – to the right midaxillary line, 7 – to the right midclavicular line); scheme of determining the skeletotopy of the right lobe of the liver on a frontal section (в) and of the left lobe of the liver on a sagittal section (г)

на уровне межпозвоночного диска $Th_{XII}-L_I$, а среди мальчиков в 36,4 % случаев на уровне L_I .

При анализе показателей расстояний между печенью и поверхностью тела установлено, что среди всех обследованных наибольшее расстояние от поверхности тела до печени составило

11,17 [10,15; 12,36] см по левой лопаточной линии, а наименьшее –1,41 [1,17; 1,90] см по правой средней подмышечной линии (табл. 3). От 1-й к 4-й группе расстояние между печенью и поверхностью тела статистически значительно увеличилось как среди обследованных без деления по полу, так

Таблица 2. Расстояние от печени до других органов и анатомических образований живота, см

Table 2. Indicators of distances from the liver to other organs and anatomical formations, cm

Группа		№ под- группы	Желчный пузырь	Нижняя полая вена	Двенадцати- перстная кишка	Поперечная ободочная кишка	Восходящая ободочная кишка	Тошная и подвздошная кишка
1	Всего	1	0,01 [0,01; 0,01]	1,45 [1,23; 1,82]	1,54 [1,05; 2,165] ^{4,7,10}	1,04 [0,07; 1,56] ^{7,10}	0,01 [0,01; 0,01]	1,49 [1,24; 2,40] ^{4,7,10}
	Д	2	0,01 [0,01; 0,01]	1,35 [1,05; 1,64]	1,14 [1,03; 1,70]	1,09 [0,81; 2,29] ¹¹	0,01 [0,01; 0,01]	1,23 [0,93; 2,18] ¹¹
	М	3	0,01 [0,01; 0,01]	1,62 [1,32; 1,82]	1,63 [1,07; 2,265] ¹²	0,94 [0,06; 1,12] ¹²	0,01 [0,01; 0,01]	1,59 [1,24; 2,40] ^{6,9,12}
2	Всего	4	0,01 [0,01; 0,01]	1,43 [1,16; 1,78]	1,11 [0,51; 1,87] ¹	1,09 [0,02; 1,50] ^{7,10}	0,01 [0,01; 0,01]	2,52 [1,92; 2,88] ^{1,10}
	Д	5	0,01 [0,01; 0,01]	1,29 [1,15; 1,85]	0,89 [0,44; 2,14]	1,16 [0,81; 1,50] ^{8,11}	0,01 [0,01; 0,01]	2,52 [1,43; 2,71]
	М	6	0,01 [0,01; 0,01]	1,58 [1,29; 1,74]	1,30 [0,55; 1,63]	1,02 [0,01; 1,25] ⁹	0,01 [0,01; 0,01]	2,52 [1,95; 2,88] ^{3,12}
3	Всего	7	0,01 [0,01; 0,01]	1,42 [1,24; 1,75]	1,04 [0,39; 1,66] ¹	2,07 [0,81; 3,04] ^{1,4}	0,01 [0,01; 0,01]	2,72 [2,32; 4,17] ¹
	Д	8	0,01 [0,01; 0,01]	1,27 [1,16; 1,60]	0,86 [0,27; 1,55]	2,16 [1,75; 3,11] ⁵	0,01 [0,01; 0,01]	2,80 [2,16; 4,25]
	М	9	0,01 [0,01; 0,01]	1,52 [1,27; 1,89]	1,27 [0,745; 1,92]	2,00 [0,47; 2,14] ⁶	0,01 [0,01; 0,01]	2,67 [2,34; 4,16] ³
4	Всего	10	0,01 [0,01; 0,01]	1,33 [1,03; 1,80]	1,03 [0,50; 1,42] ¹	3,54 [0,50; 4,35] ^{1,4}	0,01 [0,01; 0,17]	3,27 [2,41; 4,27] ^{1,4}
	Д	11	0,01 [0,01; 0,01]	1,16 [0,87; 1,86]	0,73 [0,50; 1,33]	3,20 [1,12; 4,20] ^{2,5}	0,01 [0,01; 0,18]	2,96 [2,01; 3,25] ²
	М	12	0,01 [0,01; 0,01]	1,48 [1,12; 1,66]	1,20 [0,46; 1,48] ³	3,76 [0,08; 4,13] ³	0,01 [0,01; 0,17]	3,81 [3,13; 4,27] ^{3,6}
Группа		№ под- группы	Правая почка	Правый надпочечник	Брюшная аорта	Желудок	Брюшная часть пищевода	Селезенка
1	Всего	1	0,10 [0,07; 0,18]	0,02 [0,01; 0,04]	2,68 [2,22; 3,17] ¹⁰	0,03 [0,01; 0,16]	0,13 [0,12; 0,18]	4,24 [3,05; 5,19] ¹⁰
	Д	2	0,10 [0,08; 0,27]	0,02 [0,01; 0,08]	2,49 [2,26; 2,89] ¹¹	0,02 [0,01; 0,03]	0,16 [0,12; 0,20]	4,46 [3,24; 5,50] ¹¹
	М	3	0,11 [0,06; 0,18]	0,02 [0,01; 0,04]	2,86 [2,22; 3,29] ¹²	0,05 [0,01; 0,17]	0,13 [0,01; 0,18]	4,17 [3,05; 4,57] ¹²
2	Всего	4	0,10 [0,03; 0,27]	0,02 [0,01; 0,05]	2,94 [2,48; 3,34] ¹⁰	0,05 [0,01; 0,06]	0,06 [0,01; 0,11]	4,54 [3,80; 5,03] ¹⁰
	Д	5	0,09 [0,05; 0,29]	0,02 [0,01; 0,09]	2,86 [2,52; 3,51]	0,06 [0,05; 0,18]	0,07 [0,02; 0,12]	4,89 [4,80; 5,05]
	М	6	0,11 [0,03; 0,20]	0,01 [0,01; 0,03]	3,01 [2,48; 3,23] ¹²	0,02 [0,01; 0,05]	0,06 [0,01; 0,09]	4,22 [3,28; 4,54] ¹²
3	Всего	7	0,08 [0,06; 0,33]	0,01 [0,01; 0,02]	3,06 [2,47; 3,50]	0,06 [0,02; 0,83]	0,02 [0,01; 0,14]	4,80 [2,93; 5,10] ¹⁰
	Д	8	0,08 [0,05; 0,17]	0,01 [0,01; 0,04]	3,04 [2,48; 3,584]	0,09 [0,04; 1,05]	0,01 [0,01; 0,03]	4,97 [2,75; 5,27]
	М	9	0,09 [0,07; 0,41]	0,01 [0,01; 0,02]	3,06 [2,44; 3,26]	0,03 [0,01; 0,19]	0,04 [0,01; 0,14]	4,35 [3,11; 4,86]
4	Всего	10	0,06 [0,03; 0,15]	0,02 [0,01; 0,10]	3,19 [2,87; 3,92] ^{1,4}	0,03 [0,01; 0,16]	0,01 [0,01; 0,08]	5,92 [3,98; 7,00] ^{1,4,7}
	Д	11	0,07 [0,03; 0,22]	0,02 [0,01; 0,23]	3,18 [2,65; 3,93] ²	0,04 [0,01; 0,98]	0,01 [0,01; 0,08]	6,06 [5,31; 7,64] ²
	М	12	0,06 [0,02; 0,11]	0,01 [0,01; 0,09]	3,33 [2,93; 3,92] ^{3,6}	0,01 [0,01; 0,16]	0,01 [0,01; 0,03]	5,78 [4,26; 7,00] ^{3,6}

Примечание. Надстрочными знаками указаны подгруппы, с которыми имеются статистически значимые различия при $p < 0,05$; Д – девочки, М – мальчики.

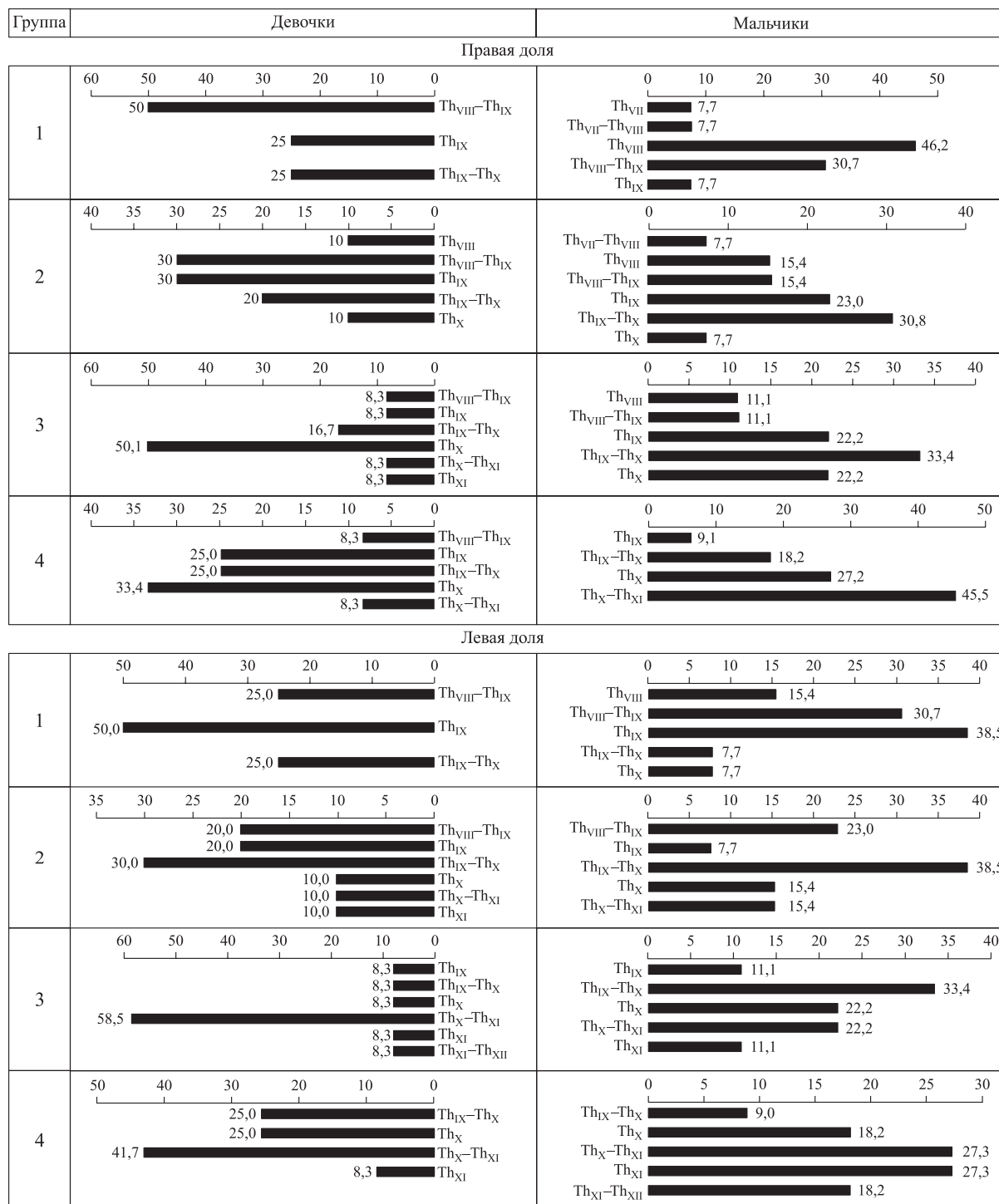


Рис. 2. Скелетотопическая характеристика верхней границы печени, %

Fig. 2. Skeletotopic characteristics of the upper border of the liver, %

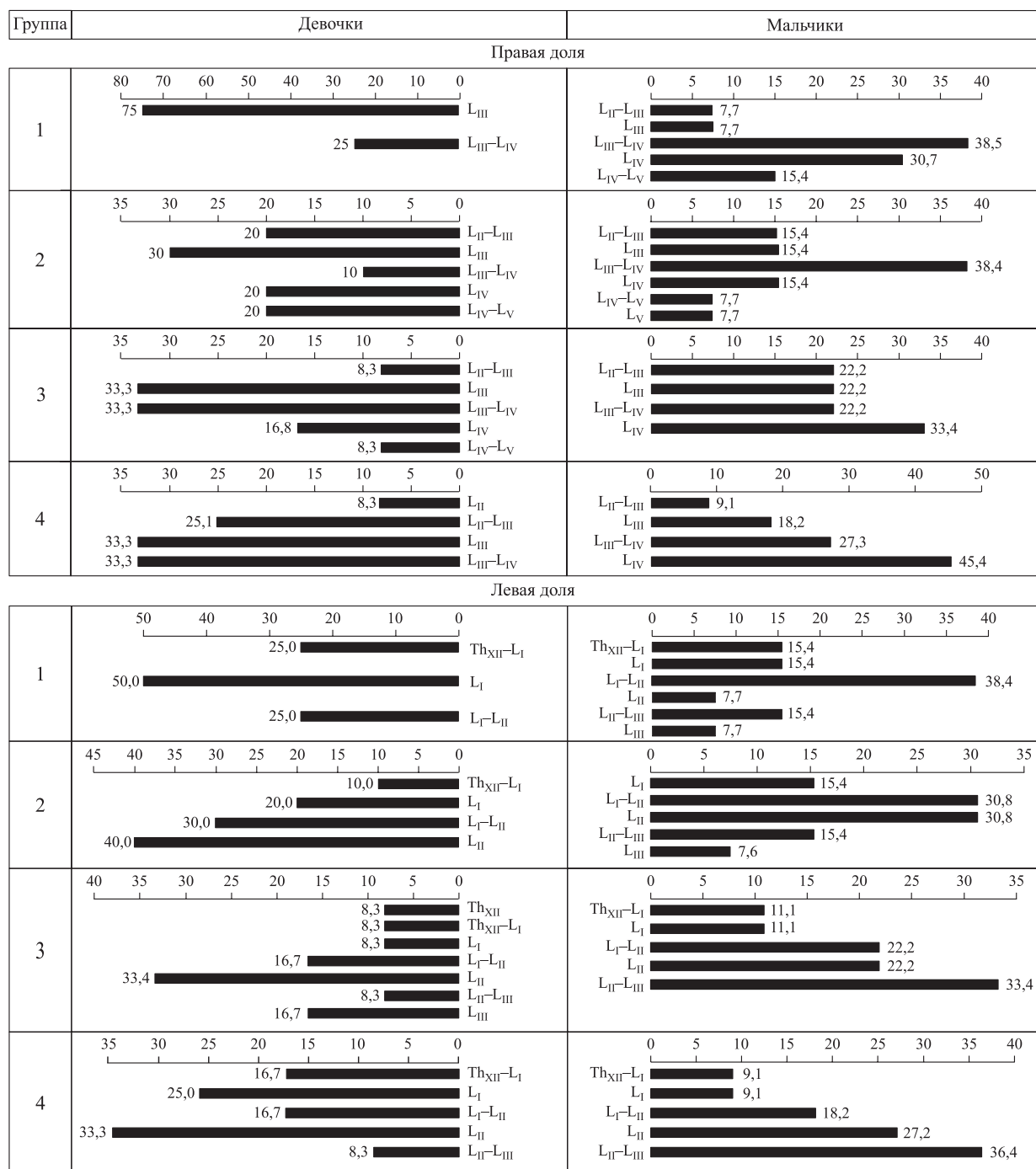


Рис. 3. Скелетотопическая характеристика нижней границы печени, %

Fig. 3. Skeletotopic characteristics of the lower border of the liver, %

Таблица 3. Расстояние от печени до поверхности тела, см
Table 3. Indicators of distances from the liver to the body surface, cm

Группа	№ под-группы	Линии						
		Передняя срединная	Левая среднеключичная	Левая средняя подмышечная	Левая лопаточная	Правая лопаточная	Правая средняя подмышечная	Правая среднеключичная
1	Всего	1,98 [1,79; 3,03] ¹⁰	4,30 [2,90; 5,28] ¹⁰	8,86 [7,91; 9,88] ^{4,7,10}	9,74 [9,51; 10,25] ^{4,7,10}	1,37 [1,35; 1,53] ^{4,7,10}	1,12 [1,05; 1,25] ^{7,10}	1,10 [0,96; 1,43] ^{7,10}
	Д	1,96 [1,87; 2,50] ¹¹	4,40 [2,71; 5,25] ¹¹	9,15 [8,38; 9,61] ^{5,11}	9,55 [9,36; 9,67] ^{5,8,11}	1,44 [1,32; 1,55] ^{5,8,11}	1,18 [1,01; 1,26] ^{8,11}	1,12 [1,09; 1,43] ¹¹
	М	2,18 [1,56; 2,58] ¹²	4,26 [3,81; 6,60] ¹²	8,79 [7,44; 10,01] ^{9,12}	9,86 [9,66; 10,62] ^{6,9,12}	1,37 [1,36; 1,52] ^{6,9,12}	1,11 [1,05; 1,21] ^{9,12}	0,99 [0,90; 1,43] ^{9,12}
2	Всего	2,26 [1,83; 2,72] ¹⁰	5,39 [4,52; 6,43] ¹⁰	9,90 [8,97; 10,82] ^{1,10}	10,76 [10,44; 11,28] ^{1,7,10}	1,96 [1,68; 2,34] ^{1,7,10}	1,25 [1,13; 1,41] ^{7,10}	1,13 [0,91; 1,42] ^{7,10}
	Д	2,36 [2,22; 3,49] ¹¹	5,57 [5,09; 6,89]	10,44 [9,38; 11,11] ²	10,77 [10,65; 11,27] ^{2,11}	2,01 [1,68; 2,50] ^{2,8,11}	1,29 [1,17; 1,53] ^{8,11}	1,15 [1,03; 1,59] ¹¹
	М	2,19 [1,46; 2,68] ^{9,12}	5,22 [4,34; 5,23] ¹²	9,10 [8,83; 10,41] ¹²	10,69 [10,15; 11,43] ^{3,9,12}	1,96 [1,74; 2,25] ^{3,9,12}	1,17 [1,06; 1,30] ^{9,12}	1,12 [0,91; 1,31] ^{9,12}
3	Всего	2,68 [2,22; 3,29]	5,50 [4,56; 6,54] ¹⁰	10,38 [8,49; 11,78] ^{1,10}	11,81 [10,47; 12,39] ^{1,4,10}	3,05 [2,53; 3,82] ^{1,4,10}	1,64 [1,36; 2,02] ^{1,4,10}	1,55 [1,25; 2,36] ^{1,4,10}
	Д	2,38 [1,77; 3,23] ¹¹	5,29 [4,16; 7,01]	9,60 [8,06; 12,24] ¹¹	11,17 [9,98; 12,27] ^{2,11}	3,02 [2,25; 3,84] ^{2,5}	1,54 [1,31; 2,14] ^{2,5}	1,38 [1,17; 1,72] ¹¹
	М	2,97 [2,38; 3,36] ⁶	5,60 [5,17; 6,07]	11,05 [10,12; 11,32] ^{3,12}	12,33 [10,92; 12,82] ^{3,6,12}	3,08 [2,82; 3,81] ^{3,6,12}	1,70 [1,47; 1,82] ^{3,6,12}	1,78 [1,52; 2,49] ^{3,6}
4	Всего	3,34 [2,59; 4,21] ^{1,4}	7,61 [5,38; 8,98] ^{1,4,7}	13,14 [10,52; 15,15] ^{1,4,7}	13,07 [12,02; 14,42] ^{1,4,7}	3,88 [3,22; 4,38] ^{1,4,7}	2,12 [1,82; 2,47] ^{1,4,7}	1,94 [1,69; 2,48] ^{1,4,7}
	Д	3,31 [2,55; 3,98] ^{2,5,8}	6,62 [5,78; 9,35] ²	11,15 [9,56; 14,26] ^{2,8,12}	12,36 [11,90; 13,10] ^{2,5,8,12}	3,23 [2,92; 3,79] ^{2,5,12}	1,90 [1,76; 2,06] ^{2,5,12}	1,91 [1,62; 2,64] ^{2,5,8}
	М	3,74 [2,89; 4,75] ^{3,6}	7,91 [5,21; 8,82] ^{3,6}	14,76 [11,15; 15,30] ^{3,6,9,11}	14,42 [12,99; 15,29] ^{3,6,9,11}	4,28 [4,14; 5,39] ^{3,6,9,11}	2,47 [2,21; 2,71] ^{3,6,9,11}	1,97 [1,69; 2,48] ^{3,6}

Примечание. Надстрочными знаками указаны подгруппы, с которыми имеются статистически значимые различия при $p < 0,05$; Д – девочки, М – мальчики.

и отдельно среди девочек и мальчиков по всем изучаемым линиям. Статистически значимые различия между показателями девочек и мальчиков одной возрастной группы установлены только среди подростков по левой средней подмышечной, левой лопаточной, правой лопаточной и правой средней подмышечной линиям. В остальных возрастных группах достоверных гендерных различий не выявлено.

Заключение

Установлено статистически значимое увеличение расстояния от печени до поперечной ободочной кишки, петель тощей и подвздошной кишок, брюшной аорты и селезенки и уменьшение расстояния от печени до двенадцатиперстной кишки от раннего детского к подростковому возрасту. Скелетотопически с возрастом определена тенденция к более низкому расположению печени. Правая доля печени в большинстве случаев располагалась между Th_{VIII} и $L_{III}-L_{IV}$ в 1-й группе и между Th_X и L_{IV} в 4-й группе, левая – между Th_{IX} и L_I-L_{II} в 1-й группе и между Th_X-Th_{XI} и $L_{II}-L_{III}$ в 4-й группе, ворота печени – на уровне Th_{XII} в 1-й группе и на уровне $Th_{XII}-L_I$ в 4-й группе. Расстояние между печенью и поверхностью тела статистически значимо увеличивалось по всем линиям от раннего детского к подростковому возрасту. Достоверные статистические различия между показателями девочек и мальчиков одной возрастной группы установлены среди подростков по левой средней подмышечной, левой лопаточной, правой лопаточной и правой средней подмышечной линиям.

Список литературы / References

1. Li K., Jiang F., Aizpuru M., Larson E.L., Xie X., Zhou R., Xiang B. Successful management and technical aspects of major liver resection in children: A retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(6):e24420. doi: 10.1097/MD.00000000000024420
2. Murawski M., Łosin M., Gołębiewski A., Sinacka K., Zabolska I., Iżycka-Świeszeńska E., Czauder-na P. Laparoscopic resection of liver tumors in children. *J. Pediatr. Surg.* 2021;56(2):420–423. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2020.08.037
3. Rabbani T., Bartlett J.M.A., Mittal N. Liver biopsy in children. *Indian Pediatr.* 2020;57(8):734–740.
4. Karakaya E., Akdur A., Ayvazoğlu Soy E.H., Kavasoglu L., Moray G., Yildirim S., Haberal M. Our pediatric liver and kidney transplant activities in 2021. *Exp. Clin. Transplant.* 2022;20(Suppl 3):85–88. doi: 10.6002/ect.PediatricSymp2022.O29

5. Smith S.K., Miloh T. Pediatric liver transplantation. *Clin. Liver Dis.* 2022;26(3):521–535. doi: 10.1016/j.cld.2022.03.010
6. Gavriilidis P., Edwin B., Pelanis E., Hidalgo E., de'Angelis N., Memeo R., Aldrighetti L., Sutcliffe R.P. Navigated liver surgery: State of the art and future perspectives. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* 2022;21(3):226–233. doi: 10.1016/j.hbpd.2021.09.002
7. Mirdamadi E.S., Kalhori D., Zakeri N., Azarpira N., Solati-Hashjin M. Liver tissue engineering as an emerging alternative for liver disease treatment. *Tissue Eng. Part B. Rev.* 2020;26(2):145–163. doi: 10.1089/ten.TEB.2019.0233
8. Бузина А.М., Коган И.И., Фатеев И.Н. Различия во внешнем строении и прижизненная морфометрия печени по результатам магнитно-резонансной томографии. *Морфол. ведомости*. 2016;24(1):22–27.
9. Buzina A.M., Kagan I.I., Fateev I.N. Differences of external features and of living morphometry of the liver according to results magnetic resonance imaging. *Morfologicheskiye vedomosti = Morphological Newsletter*. 2016;24(1):22–27. [In Russian].
10. Бузина А.М., Фатеев И.Н. Прижизненная анатомометрическая характеристика печени. *Морфология*. 2017;125(5):70–73.
11. Buzina A.M., Fateev I.N. Anatomometric in vivo characterization of the liver. *Morfologiya = Morphology*. 2017;125(5):70–73. [In Russian].
12. Изранов В.А., Ермаков А.В., Мартинович М.В., Казанцева Н.В., Степанян И.А. Современные возможности оценки объема печени (исследование ex vivo). *Ультразвук. и функц. диагностика*. 2017;(6):11–24.
13. Izranov V.A., Ermakov A.V., Martinovich M.V., Kazantseva N.V., Stepanjan I.A. Modern approaches to liver volume assessment (an ex-vivo study). *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika = Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2017;(6):11–24. [In Russian].
14. Чаплыгина Е.В., Губарь А.С. Значения объемных показателей печени в связи с типом телосложения и половой принадлежностью обследованных лиц. *Ж. анатомии и гистопатол.* 2017;6(1):101–104.
15. Chaplygina E.V., Gubar' A.S. Values of liver volume in association with body type and sex identity. *Zhurnal anatomii i gistopatologii = Journal of Anatomy and Histopathology*. 2017;6(1):101–104. [In Russian].
16. Найдина Т.К., Дворяковский И.В., Сугак А.Б., Захарова Е.С. Нормальные возрастные размеры желчного пузыря, поджелудочной железы, печени у детей по данным эхографии. *Ультразвук. и функц. диагност.* 2011;(4):57–63.
17. Najdina T.K., Dvorjakovskij I.V., Sugak A.B., Zakharova E.S. Normal age dimensions of gall bladder, pancreas and liver for children on the echography data. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika = Ul-*

trasound and Functional Diagnostics. 2011;(4):57–63 [In Russian].

13. Bekdache O., Zarour A., El-Menyar A., Abdulrahman Y., Abdelrahman H., Ellabib M., Peralta R., Al-Thani H. The “Triple-Q Algorithm”: A practical approach to the identification of liver topography. *Int. J. Appl. Basic Med. Res.* 2016;6(4):237–240. doi: 10.4103/2229-516X.192588

14. Senne M., Sgourakis G., Molmenti E.P., Schroeder T., Beckebaum S., Nadalin S., Malagó M., Radtke A. Portal and hepatic venous territorial mapping in healthy human livers: virtual three-dimensional computed tomography size-shape-topography study. *Exp. Clin. Transplant.* 2022;20(9):826–834. doi: 10.6002/ect.2022.0053

15. Favelier S., Germain T., Genson P.Y., Cercueil J.P., Denys A., Krausé D., Guiu B. Anatomy of liver arteries for interventional radiology. *Diagn. Interv. Imaging.* 2015;96(6):537–546. doi: 10.1016/j.diii.2013.12.001

16. Garg S., Kumar K.H., Sahni D., Yadav T.D., Aggarwal A., Gupta T. Anatomy of the hepatic arter-

ies and their extrahepatic branches in the human liver: a cadaveric study. *Ann. Anat.* 2020;227:151409. doi: 10.1016/j.aanat.2019.07.010

17. Garg S., Sahni D., Kumar H., Yadav T.D., Aggarwal A., Gupta T. The segmental branching of the hepatic arteries in the liver: a cadaveric study. *Anat. Sci. Int.* 2019;94(2):216–223. doi: 10.1007/s12565-018-00475-x

18. Yan J., Feng H., Wang H., Yuan F., Yang C., Liang X., Chen W., Wang J. Hepatic artery classification based on three-dimensional CT. *Br. J. Surg.* 2020;107(7):906–916. doi: 10.1002/bjs.11458

19. Tanaka T., Nakada T., Ito T., Kominami R., Sonomura T., Kagaya M., Kawai K., Honma S. Topographical relationship between the accessory hepatic duct and the hepatic artery system. *Anat. Sci. Int.* 2021;96(1):112–118. doi: 10.1007/s12565-020-00568-6

20. Hirose T., Igami T., Ebata T., Yokoyama Y., Sugawara G., Mizuno T., Mori K., Ando M., Nagino M. Surgical and radiological studies on the length of the hepatic ducts. *World J. Surg.* 2015;39(12):2983–2989. doi: 10.1007/s00268-015-3201-7

Сведения об авторе:

Лозинский Андрей Сергеевич, к.м.н., ORCID: 0000-0002-7279-9195, e-mail: a-lozinskiy@mail.ru

Information about the author:

Andrey S. Lozinskiy, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-7279-9195, e-mail: a-lozinskiy@mail.ru

Поступила в редакцию 10.10.2024

После доработки 12.11.2024

Принята к публикации 04.03.2025

Received 10.10.2024

Revision received 12.11.2024

Accepted 04.03.2025

Трехмерные модели плечевого сплетения как основа дополненной реальности и искусственных трансплантатов

Н.С. Горбунов^{1,2}, К.В. Кобер³, Э.В. Каспаров², С.И. Ростовцев¹, Д.Н. Горбунов¹,
Д.Н. Лебедева⁴, Б.Ю. Никишаев¹

¹ Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России

660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

² НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ «Красноярский научный центр СО РАН»

660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3

³ Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского

660133, г. Красноярск, ул. 1-я Смоленская, 16

⁴ Иркутский государственный медицинский университет Минздрава России

664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1

Резюме

При сложных травмах нервов верхней конечности во время операции в условиях дополненной реальности и при создании искусственных трансплантатов необходимы знания трехмерного строения плечевого сплетения. Целью настоящего исследования является разработка метода изготовления максимально детализированных и точных полых трехмерных моделей плечевого сплетения из фотополимерных смол. **Материал и методы.** С помощью разработанной методики препарированы и выделены все элементы правого плечевого сплетения у 10 трупов мужчин и женщин в возрасте 39–89 лет, выполнено 3D-сканирование, созданы цифровые модели и 3D-печать. Точность реконструкции проверили сравнительными измерениями электронным штангенциркулем диаметров элементов плечевого сплетения в идентичных местах у препаратов и трехмерных моделей. Полученные данные занесены в программу MS Excel 12.0, с помощью программы Statistica for Windows 12.0 проведен анализ сформированной базы данных. **Результаты и их обсуждение.** Разработанная методика 3D-печати позволила воспроизвести максимально точные модели плечевого сплетения со всеми элементами (5 спинномозговых нервов, 3 ствола, 6 разделений, 3 пучка и 15 нервов) в натуральную величину. Сравнительный качественный анализ показал, что созданные полые трехмерные модели обладают высоким структурным соответствием, улучшают восприятие глубины, подчеркивают пространственные взаимоотношения. Количественный анализ не обнаружил значимых различий диаметров элементов плечевого сплетения у исходных препаратов и трехмерных моделей. Разработанный метод и изготовленные на 3D-принтере модели позволяют выявить детализированные особенности строения плечевого сплетения на периневральном уровне. **Заключение.** Создание полного комплекта трехмерных моделей всех вариантов строения плечевого сплетения позволит оперировать в условиях дополненной реальности и повысить эффективность операций. Кроме того, проведенное исследование является основой для последующего изготовления биосовместимых и биоразлагаемых трансплантатов, которые позволят восстанавливать сложные повреждения нервов верхней конечности.

Ключевые слова: плечевое сплетение, трехмерные модели, 3D-печать, искусственный трансплантат, дополненная реальность.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Горбунов Н.С., email: gorbunov_ns@mail.ru

Для цитирования. Горбунов Н.С., Кобер К.В., Каспаров Э.В., Ростовцев С.И., Горбунов Д.Н., Лебедева Д.Н., Никишаев Б.Ю. Трехмерные модели плечевого сплетения как основа дополненной реальности и искусственных трансплантатов. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(2):80–87. doi: 10.18699/SSMJ20250208

Three-dimensional models of the brachial plexus as the basis of augmented reality and artificial transplants

N.S. Gorbunov^{1,2}, K.V. Kober³, E.V. Kasparov², S.I. Rostovtsev¹, D.N. Gorbunov¹,
D.N. Lebedeva⁴, B.Yu. Nikishaev¹

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

²Research Institute of Medical Problems of the North of Krasnoyarsk Scientific Center of SB RAS
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka st., 3

³Krasnoyarsk Regional Clinical Oncological Dispensary named after A.I. Kryzhanovskiy
660133, Krasnoyarsk, 1st Smolenskaya st., 16

⁴Irkutsk State Medical University of Minzdrav of Russia
664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya st., 1

Abstract

In case of complex injuries to the nerves of the upper limb during surgery in augmented reality and when creating artificial transplants, knowledge of the three-dimensional structure of the brachial plexus is necessary. The aim of this study is to develop a method for manufacturing maximally detailed and accurate hollow three-dimensional models of the brachial plexus from photopolymer resins. **Material and methods.** Using the developed technique, all elements of the right brachial plexus were dissected and isolated from 10 corpses of men and women aged 39–89 years, 3D scanning was performed, digital models were created, and 3D printing was performed. The accuracy of the reconstruction was checked by comparative measurements with an electronic vernier caliper of the diameters of the elements of the brachial plexus in identical places in preparations and three-dimensional models. The data obtained were entered into the MS Excel 12.0 program and the analysis of the generated database was carried out using the Statistica for Windows 12.0 0 program. **Results and discussion.** The developed 3D printing technique made it possible to reproduce the most accurate models of the brachial plexus with all elements (5 spinal nerves, 3 trunks, 6 divisions, 3 bundles and 15 nerves) in full size. A comparative qualitative analysis has shown that the created complete three-dimensional models have a high structural correspondence, improve depth perception, and emphasize spatial relationships. Quantitative analysis did not reveal significant differences in the diameters of the brachial plexus elements in the initial preparations and three-dimensional models. The developed method and 3D-printed models make it possible to identify detailed features of the structure of the brachial plexus at the perineural level. **Conclusions.** Creating a complete set of three-dimensional models of all variants of the structure of the brachial plexus will allow you to operate in augmented reality and increase the efficiency of operations. The conducted research is also the basis for the subsequent manufacture of biocompatible and biodegradable transplants that will allow to repair complex nerve damage in the upper limb.

Key words: brachial plexus, three-dimensional models, 3D printing, artificial graft, augmented reality.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest

Correspondence author. Gorbunov N.S., email: gorbunov_ns@mail.ru

Citation. Gorbunov N.S., Kober K.V., Kasparov E.V., Rostovtsev S.I., Gorbunov D.N., Lebedeva D.N., Nikishaev B.Yu. Three-dimensional models of the brachial plexus as the basis of augmented reality and artificial transplants. *Sibirskiy nauchnyy medicinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(2):80–87. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250208

Введение

Ежегодно во всем мире повреждения периферических нервов составляют 15–40 % от всех травм, а заболеваемость – 16,9 случаев на 100 000 населения [1, 2]. Разрывы плечевого сплетения встречаются реже и составляют 0,7 % от всех дорожно-транспортных травм, а заболеваемость – 0,2–1,6 случая на 100 000 населения [3]. Травмы плечевого сплетения чаще (3–5 %) встречаются в

группе с множественными повреждениями, особенно при катании на мотоциклах, снегоходах, лыжах и сноуборде [4]. Хирургические методы лечения травм плечевого сплетения направлены на восстановление целостности и функции отдельных нервов и включают эпиневральный шов, перенос и пересадку [5]. Эпиневральный шов возможен при дефектах нервов менее 0,5–1,0 см, а ушивание с натяжением вызывает ишемию и приводит к плохому результату [6]. Транспозиция

и трансплантация остаются золотым стандартом для восстановления нервов [7, 8]. Однако неправильное расположение и скручивание пучков, разрастание соединительной ткани, потеря функции донорского участка, образование болезненных невром, несоответствие диаметров и структурные различия, нехватка материала усложняют лечение и приводят к повторным операциям [9]. Поэтому только у 3 % пациентов, перенесших процедуру восстановления нерва, нормализуется чувствительность, а у 25 % – двигательная функция [10].

В настоящее время акцент делается на разработку и использование искусственных нервных проводников из биосовместимых и биоразлагаемых материалов [11, 12], которые имеют преимущество перед аутоотрансплантатами с точки зрения их доступности и простоты изготовления, лучшей регенерации аксонов через большие дефекты [13, 14]. Критериями создания нервных кондуитов является соответствие по диаметру и геометрии канала, биосовместимости и разлагаемости, проницаемости и гибкости [15]. Многочисленные существующие технологии изготовления проводников облегчили регенерацию линейных травм нервов, но их применение при повреждении разветвленных нервов является трудной задачей [16, 17]. Установлено, что проксимальная «культя» нерва может образовывать сложную нервную сеть в многоветвевом канале [18]. В Y-образном проводнике количество регенерирующих аксонов проксимального нерва увеличивается на 4 %, которые далее распадаются на два пучка и врастают в оба дистальных нерва [19].

Напечатанные в настоящее время разветвленные трубопроводы воспроизводят нативный матрикс, имитируют биофизические свойства остаточной ткани, вызывают топографические,

химические и биологические сигналы, которые эффективно стимулируют регенерацию нервов [20, 21]. Хотя и предложено много новых моделей, их серьезным недостатком является то, что они не адаптированы под индивидуальные особенности пациентов [22]. Разработанные проводники предусматривают восстановление целостности и функции только одного нерва, что требует выполнения нескольких операций при сложных травмах. Эти методики не позволяют системно восстановить все плечевое сплетение, все периферические нервы верхней конечности за одну операцию.

Целью настоящего исследования является разработка метода изготовления максимально детализированных и точных полых трехмерных моделей плечевого сплетения из фотополимерных смол.

Материал и методы

Протокол исследования одобрен этическим комитетом Красноярского государственного медицинского университета им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого (протокол № 127/24 от 25.09.2024).

Дизайн изготовления трехмерных моделей плечевого сплетения включает последовательное выполнение четырех этапов. На первом этапе в отделении экспертизы трупов Красноярского краевого бюро судебно-медицинской экспертизы и на кафедре оперативной хирургии и топографической анатомии Красноярского государственного медицинского университета им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого выполнили анатомическое послойное препарирование 10 трупов мужчин и женщин в возрасте 39–89 лет с выделением всех элементов правого плечевого сплетения (рис. 1, а). Продолжительность времени от смер-

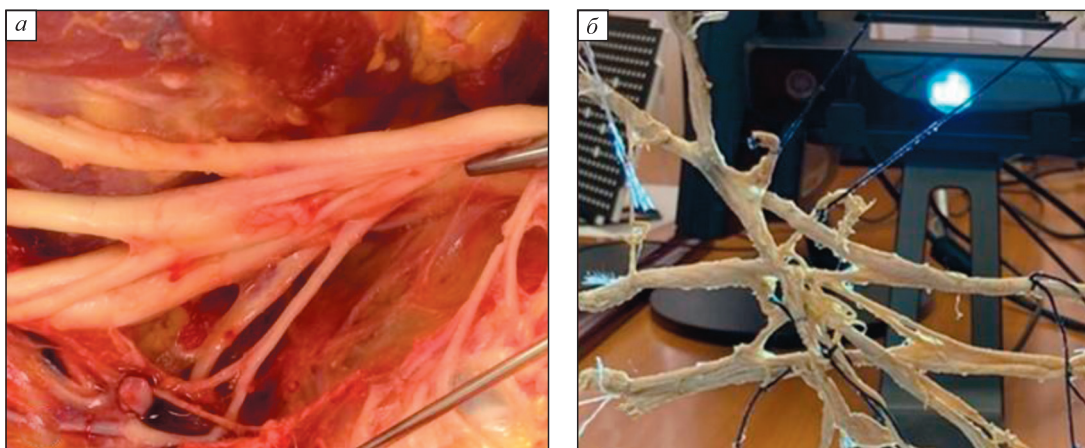


Рис. 1. Препарат правого плечевого сплетения *in situ* (а) и подвешенный на вращающейся платформе сканера (б)
Fig. 1. Preparation of the right brachial plexus *in situ* (a) and suspended on a rotating scanner platform (b)

ти людей до исследования составила до 20 ч, хранение трупов осуществлялось в холодильной камере при температуре 3–5 °С. Причиной смерти у всех людей были общесоматические заболевания без повреждений головы, шеи, верхних конечностей и грудной клетки.

На втором этапе удаленный препарат плечевого сплетения подвешивали в специальной вращающейся платформе (рис. 1, б) и проводили его 3D-сканирование с помощью EinScan-SE (Shining 3D, КНР). Для максимальной детализации плечевого сплетения препарат извлекали из платформы и проводили его повторное препарирование. С помощью налобной бинокулярной лупы при увеличении $\times 2,5$ удаляли эпиневирий и оставляли периневирий. Отпрепарированное плечевое сплетение снова закрепляли в платформе и проводили его повторное 3D-сканирование.

На третьем этапе создавали две цифровые трехмерные модели каждого плечевого сплетения с эпи- и периневрием (рис. 2, а). Построение первичной сетки, уменьшение шумов и подготовку моделей к нарезке в формате SCAN осуществляли в программе EXScan 3.1.3 (Shining 3D). Подготовку моделей к нарезке в формате OBJ выполняли в программе Photon v2.1.24 (Shining 3D), а саму послойную нарезку в формате CTB для дальнейшей печати на 3D-принтере – в программе CHITUBOX Pro (Shining 3D).

Четвертым этапом подготовленную цифровую модель распечатывали на принтере Sonic XL 6K (Phrozen, Тайвань) с разрешением матрицы 5800×4000. Материал печати – белая фотополимерная смола UV Sensitive (Anycubic, КНР). Толщина стенки итоговой трехмерной модели плечевого сплетения 0,125–0,20 мм (рис. 2, б).

В заключение проведено сравнительное измерение электронным штангенциркулем диаметров элементов плечевого сплетения в идентичных местах у препаратов и трехмерных моделей. Все полученные данные внесены в программу MS Excel 12.0 (США), сформированную базу данных проанализировали с помощью программы Statistica for Windows 12.0 (TIBCO Software Inc., США). Нормальность распределения оценивали с помощью критерия Шапиро – Уилка. Данные представлены в виде медианы и квартилей (Me [Q1; Q3]), межгрупповые различия определяли с использованием U-теста Манна – Уитни. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Результаты

Разработанная методика позволила воспроизвести максимально точные трехмерные модели плечевого сплетения со всеми элементами (5 спинномозговых нервов, 3 ствола, 6 разделений, 3 пучка и 15 нервов) в натуральную величину (рис. 3). Сравнительный качественный анализ показал, что созданные полые трехмерные модели обладают высоким структурным соответствием препаратам плечевого сплетения, улучшают восприятие глубины, подчеркивают пространственные взаимоотношения. Метод также отображает макрорельеф поверхности элементов плечевого сплетения, соответствующий особенностям строения нервных пучков и соединительнотканых оболочек.

Изготовленные на 3D-принтере модели позволяют выявить особенности строения плечевого сплетения на эпи- и перинеуральном уровне.

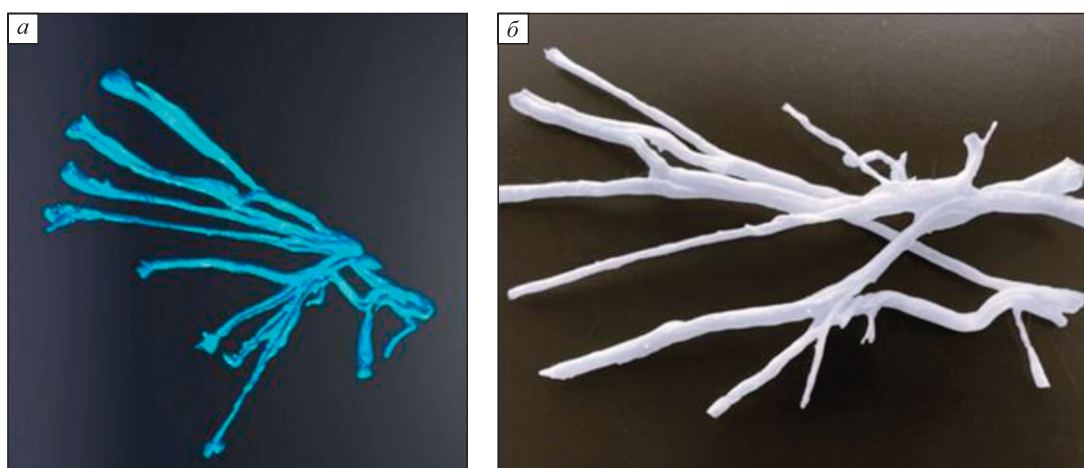


Рис. 2. Цифровая (а) и фотополимерная (б) трехмерные модели правого плечевого сплетения

Fig. 2. Digital (a) and photopolymer (b) three-dimensional models of the right brachial plexus

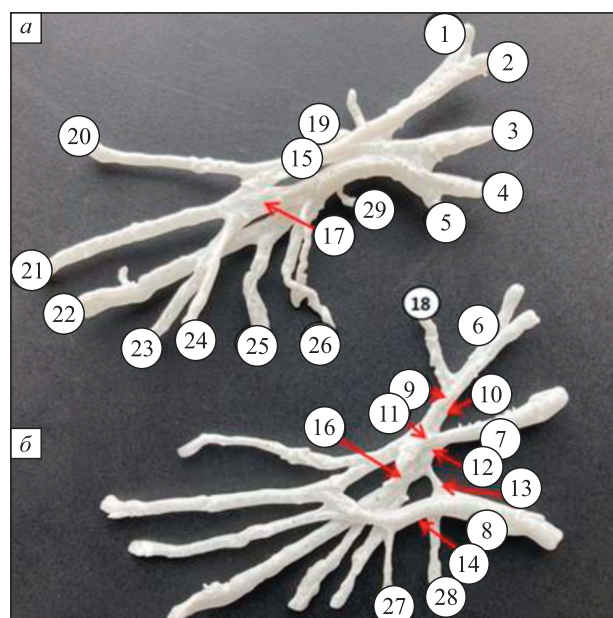


Рис. 3. Фотополлимерные трехмерные полые модели правого плечевого сплетения на эпи- (а) и периневральном (б) уровне. 1 – спинномозговой нерв C_5 , 2 – C_6 , 3 – C_7 , 4 – C_8 , 5 – нервы Th_1 , 6 – верхний, 7 – средний и 8 – нижний стволы, 9 – переднее и 10 – заднее разделение верхнего ствола, 11 – переднее и 12 – заднее разделение среднего ствола, 13 – переднее и 14 – заднее разделение нижнего ствола, 15 – латеральный, 16 – задний и 17 – медиальный пучки, 18 – надлопаточный, 19 – латеральный грудной, 20 – мышечно-кожный, 21 – срединный, 22 – лучевой, 23 – локтевой, 24 – медиальный кожный плеча, 25 – подмышечный, 26 – грудоспинной, 27 – нижний и 28 – верхний подлопаточные и 29 – медиальный грудной нервы

Fig. 3. Photopolymer three-dimensional hollow models of the right brachial plexus at the epi- (a) and perineural (b) levels. 1 – spinal C_5 , 2 – C_6 , 3 – C_7 , 4 – C_8 , 5 – Th_1 nerves, 6 – upper, 7 – middle and 8 – lower trunks, 9 – anterior and 10 – posterior divisions of the upper trunk, 11 – anterior and 12 – posterior divisions of the middle trunk, 13 – anterior and 14 – posterior division of the lower trunk, 15 – lateral, 16 – posterior and 17 – medial bundles, 18 – suprascapular, 19 – lateral thoracic, 20 – musculocutaneous, 21 – median, 22 – radial, 23 – ulnar, 24 – medial cutaneous of the shoulder, 25 – axillary, 26 – thoracodorsal, 27 – inferior and 28 – superior scapular, 29 – medial thoracic nerves

Так, например, эпиневрй создает ложное представление о слиянии среднего и нижнего стволов в один общий, полностью скрывает передние и задние разделения (см. рис. 3). За счет эпиневрйя отмечаются различия в границах, диаметре и длине у всех элементов плечевого сплетения. Трехмерные модели также наглядно демонстрируют повышенную детализацию мест бифуркации и слияния, характер ветвления элементов плечевого сплетения на периневральном уровне. Как следует из таблицы, элементы плечевого сплетения значительно не отличаются по диаметру у исходных препаратов и трехмерных моделей, что свидетельствует о высокой точности воспроизведения.

Таким образом, разработанная методика позволила реконструировать точные по размерам, конфигурации и пространственному расположению трехмерные модели плечевого сплетения. Создание банка трехмерных моделей всех вариантов позволит подобрать и во время операции проецировать на тело больного подходящую модель плечевого сплетения, что дополнит реальность выполнения операции, повысит уверенность хирурга, сократит время и улучшит результаты лечения. Изготовленные полые трехмерные модели являются также и основой дальнейшей разработки биосовместимых и биоразлагаемых

трансплантатов плечевого сплетения, заполнение которых факторами роста позволит ускорить регенерацию и одновременно восстанавливать все поврежденные нервы.

Обсуждение

При лечении сложных травм плечевого сплетения актуальной проблемой является знание варианта его строения, которое позволит быстрее и точнее решать вопросы диагностики, выбора индивидуальной тактики лечения при создании искусственных кондуитов. Определение варианта строения плечевого сплетения в настоящее время решается путем прижизненной МРТ-визуализации и создания трехмерной модели.

Применение метода трехмерной многоплоскостной МР-нейрографии позволяет отображать анатомические и патологические изменения в периферических нервах [23]. Использование диффузионно-тензорной томографии дает возможность визуализировать внутреннюю структуру нервов только на незначительном протяжении [24]. Разработана методика 3D-визуализации плечевого сплетения трупа с помощью спиральной компьютерной томографии после субэпиневральной инъекции контрастом [25]. Современная

Соответствие диаметров элементов плечевого сплетения, мм
Correspondence of the diameters of the elements of the brachial plexus (mm)

Показатель	Препарат	Трехмерная модель	<i>p</i>
Покрытые эпиневрием (<i>n</i> = 10)			
Спинномозговой нерв C ₅	4,95 [4,48; 6,63]	4,88 [4,39; 6,22]	> 0,05
Спинномозговой нерв C ₆	6,22 [5,65; 7,37]	6,24 [5,61; 7,30]	> 0,05
Спинномозговой нерв C ₇	6,54 [5,56; 7,01]	6,23 [5,98; 7,14]	> 0,05
Спинномозговой нерв C ₈	5,95 [5,19; 6,86]	6,76 [5,48; 7,01]	> 0,05
Спинномозговой нерв Th ₁	4,94 [4,23; 5,85]	5,47 [4,32; 6,23]	> 0,05
Верхний ствол	8,38 [7,25; 8,94]	8,33 [7,36; 8,89]	> 0,05
Средний ствол	6,18 [5,43; 7,18]	6,19 [5,82; 7,16]	> 0,05
Нижний ствол	8,40 [7,35; 9,59]	8,61 [7,33; 10,13]	> 0,05
Латеральный пучок	6,23 [5,74; 6,68]	6,3 [5,58; 7,12]	> 0,05
Задний пучок	8,60 [8,44; 9,42]	8,70 [7,29; 9,12]	> 0,05
Медиальный пучок	7,54 [7,14; 8,47]	7,98 [7,07; 8,89]	> 0,05
Покрытые периневрием (<i>n</i> = 10)			
Спинномозговой нерв C ₅	3,93 [3,47; 4,25]	3,82 [3,36; 4,53]	> 0,05
Спинномозговой нерв C ₆	5,17 [4,79; 5,72]	4,96 [4,66; 5,93]	> 0,05
Спинномозговой нерв C ₇	6,05 [5,47; 6,36]	6,09 [5,47; 6,83]	> 0,05
Спинномозговой нерв C ₈	5,13 [4,34; 5,71]	5,23 [4,47; 5,87]	> 0,05
Спинномозговой нерв Th ₁	3,67 [3,20; 4,37]	3,83 [3,66; 4,65]	> 0,05
Верхний ствол	7,18 [6,40; 7,74]	7,19 [5,92; 8,03]	> 0,05
Средний ствол	5,78 [5,22; 6,27]	5,63 [5,05; 6,32]	> 0,05
Нижний ствол	7,57 [6,43; 9,08]	7,53 [6,92; 9,12]	> 0,05
Латеральный пучок	6,00 [5,04; 6,60]	6,24 [5,05; 7,63]	> 0,05
Задний пучок	6,34 [5,56; 7,99]	6,75 [5,82; 7,90]	> 0,05
Медиальный пучок	5,73 [5,02; 6,47]	5,84 [5,18; 6,49]	> 0,05

прижизненная визуализация плечевого сплетения возможна с помощью МРТ-сканирования и 3D-реконструкции полученных снимков в разных специальных программах с кропотливой и длительной процедурой сегментирования [26, 27]. В литературе нами обнаружена только одна работа, в которой авторы осуществили 3D-печать плечевого сплетения одного пациента после МРТ-нейрографии и создания цифровой модели с помощью облачного искусственного интеллекта Axial3D [28]. Результаты применения этих методов показали, что при реконструкции на основе МРТ доминирует внутренняя нервная структура и могут возникать артефакты ветвей. Кроме этого в указанных работах приводится только качественный анализ соответствия и отсутствует количественное подтверждение точности реконструкции.

Нами предлагается второй способ визуализации индивидуального строения плечевого сплетения, который заключается в создании банка всех вариантов цифровых и трехмерных моделей. Проведенное предварительное исследование позволило создать из фотополимерных смол 20

цифровых и трехмерных полых моделей правого плечевого сплетения от 10 трупов людей. Сравнительное качественное и количественное исследование исходных препаратов плечевого сплетения и конечных трехмерных моделей показало точное соответствие всех элементов по размерам, конфигурации и пространственному расположению.

Заключение

Представленный метод позволяет создавать из фотополимерных смол точные трехмерные полые модели плечевого сплетения, которые можно использовать в учебном процессе для детального изучения трехмерной конфигурации. Создание полного комплекта трехмерных моделей всех вариантов строения плечевого сплетения позволит оперировать в условиях дополненной реальности и повысить эффективность операций. Кроме того, проведенное исследование является основой для последующего изготовления биосовместимых и биоразлагаемых трансплантатов, которые позволят восстанавливать сложные повреждения нервов верхней конечности.

Список литературы / References

1. Tapp M., Wenzinger E., Tarabishy S., Ricci J., Herrera F.A. The epidemiology of upper extremity nerve injuries and associated cost in the us emergency departments. *Ann. Plast. Surg.* 2019;83(6):676–680. doi: 10.1097/SAP.0000000000002083
2. Padovano W.M., Dengler J., Patterson M.M., Yee A., Snyder-Warwick A.K., Wood M.D., Moore A.M., Mackinnon S.E. Incidence of nerve injury after extremity trauma in the united states. *HAND (NY)*. 2022;17(4):615–623. doi: 10.1177/1558944720963895
3. Breyer J.M., Vergara P., Perez A. Epidemiology of adult traumatic brachial plexus injuries. In: *Operative Brachial Plexus Surgery: Clinical Evaluation and Management Strategies*. Eds. A.Y. Shin, N. Pulos. Springer International Publishing, 2021. P. 63–68. doi: 10.1007/978-3-030-69517-0_28
4. Kaiser R., Waldauf P., Ullas G., Krajcova A. Epidemiology, etiology and types of severe adult brachial plexus injuries requiring surgical repair: systematic review and meta-analysis. *Neurosurg. Rev.* 2020;43(2):443–452. doi: 10.1007/s10143-018-1009-2
5. Lunga H., O'Connor M., Rocher A.G.L., Marais L.C. Outcomes of surgically managed adult traumatic brachial plexus injuries in an upper-middle-income country. *J. Orthop.* 2024;51:66–72. doi: 10.1016/j.jor.2024.01.006
6. Singh V.K., Haq A., Tiwari M., Saxena A.K. Approach to management of nerve gaps in peripheral nerve injuries. *Injury*. 2022;53(4):1308–1318. doi: 10.1016/j.injury.2022.01.031
7. Gong H., Fei H., Xu Q., Gou M., Chen H.H. 3D-engineered GelMA conduit filled with ECM promotes regeneration of peripheral nerve. *J. Biomed. Mater. Res. A*. 2020;108(3):805–813. doi: 10.1002/jbm.a.36859
8. Zimmermann K.S., Aman M., Harhaus L., Boecker A.H. Improving outcomes in traumatic peripheral nerve injuries to the upper extremity. *Eur. J. Orthop. Surg. Traumatol.* 2023;34(7):3687–3697. doi: 10.1007/s00590-023-03751-3
9. Duraku L.S., Hundepool C.A., Moore A.M., Eberlin K.R., Zuidam J.M., George S., Power D.M. Sensory nerve transfers in the upper limb after peripheral nerve injury: a scoping review. *J. Hand. Surg. Eur. Vol.* 2024;49(8):946–955. doi: 10.1177/17531934231205546
10. Houshyar S., Bhattacharyya A., Shanks R. Peripheral nerve conduit: materials and structures. *ACS Chem. Neurosci.* 2019;10(8):3349–3365. doi: 10.1021/acscchemneuro.9b00203
11. Song S., Wang X., Wang T., Yu Q., Hou Z., Zhu Z., Li R. Additive manufacturing of nerve guidance conduits for regeneration of injured peripheral nerves. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2020;8:590596. doi: 10.3389/fbioe.2020.590596
12. Zhang Ch., Gong J., Zhang J., Zhu Z., Qian Y., Lu K., Siyi Zhou S., Gu T., Wang H., He Y., Yu M. Three potential elements of developing nerve guidance conduit for peripheral nerve regeneration. *Adv. Funct. Mater.* 2023;33(40):2302251. doi: 10.1002/adfm.202302251
13. Vijayavenkataraman S. Nerve guide conduits for peripheral nerve injury repair: A review on design, materials and fabrication methods. *Acta Biomater.* 2020;106:54–69. doi: 10.1016/j.actbio.2020.02.003
14. Liu K., Yan L., Li R., Song Z., Ding J., Liu B., Chen X. 3D printed personalized nerve guide conduits for precision repair of peripheral nerve defects. *Adv. Sci. (Weinh)*. 2022;9(12):2103875. doi: 10.1002/advs.202103875
15. Fang Y., Wang Ch., Liu Z., Ko J., Chen L., Zhang T., Xiong Z., Zhang L., Sun W. 3D printed conductive multiscale nerve guidance conduit with hierarchical fibers for peripheral nerve regeneration. *Adv. Sci. (Weinh)*. 2023;10(12):e2205744. doi: 10.1002/advs.202205744
16. Huang Y., Wu W., Liu H., Chen Y., Li B., Gou Z., Li X., Gou M. 3D printing of functional nerve guide conduits. *Burns Trauma*. 2021;9:tkab011. doi: 10.1093/burnst/tkab011
17. Johnson B.N., Lancaster K.Z., Zhen G., He J., Gupta M.K., Kong Y.L., Engel E.A., Krick K.D., Ju A., Meng F., ... McAlpine M.C. 3D printed anatomical nerve regeneration pathways. *Adv. Funct. Mater.* 2015;25(39):6205–6217. doi: 10.1002/adfm.201501760
18. Zhang J., Tao J., Cheng H., Liu H., Wu W., Dong Y., Liu X., Gou M., Yang S., Xu J. Nerve transfer with 3D-printed branch nerve conduits. *Burns Trauma*. 2022;10:tkac010. doi: 10.1093/burnst/tkac010
19. Bolleboom A., de Ruiter G.C.W., Coert J.H., Tuk B., Holstege J.C., van Neck J.W. Novel experimental surgical strategy to prevent traumatic neuroma formation by combining a 3D-printed Y-tube with an autograft. *J. Neurosurg.* 2019;130(1):184–196. doi: 10.3171/2017.8.JNS17276
20. Shahriari D., Loke G., Tafel I., Park S., Chiang P.H., Fink Y., Anikeeva P. Scalable fabrication of porous microchannel nerve guidance scaffolds with complex geometries. *Adv. Mater.* 2019;31(30):1902021. doi: 10.1002/adma.201902021
21. Zennifer A., Thangadurai M., Sundaramurthi D., Sethuraman S. Additive manufacturing of peripheral nerve conduits – Fabrication methods, design considerations and clinical challenges. *SLAS Technol.* 2023;28(3):102–126. doi: 10.1016/j.slas.2023.03.006
22. Selim O.A., Lakhani S., Midha S., Mosahebi A., Kalaska D.M. Three-dimensional engineered peripheral nerve: toward a new era of patient-specific nerve repair solutions. *Tissue Eng. Part B: Rev.* 2022;28(2):295–335. doi: 10.1089/ten.teb.2020.0355
23. Zhang Y., Li X., Liu Y., Sun Y., Duan L., Zhang Y., Shi R., Yu X., Peng Zh. 3D SHINKEI MR neurography in evaluation of traumatic brachial plexus. *Sci. Rep.* 2024;14(1):6268. doi: 10.1038/s41598-024-57022-0

24. Chaker S.C., Reddy A.P., King D., Manzanera E.I.V., Thayer W.P. Diffusion tensor imaging techniques and applications for peripheral nerve injury. *Ann. Plast. Surg.* 2024; 93(3S Suppl 2):S113–S115. doi: 10.1097/SAP.0000000000004055
25. van Hoof T., Gomes G.T., Audenaert E., Verstraete K., Kerckaert I., D'herde K. 3D computerized model for measuring strain and displacement of the brachial plexus following placement of reverse shoulder prosthesis. *Anat. Rec. (Hoboken)*. 2008;291(9):1173–1185. doi: 10.1002/ar.20735
26. van de Velde J., Bogaert S., Vandemaele P., Huysse W., Achten E., Leijnse J., de Neve W., van Hoof T. Brachial plexus 3D reconstruction from MRI with dissection validation: a baseline study for clinical applications. *Surg. Radiol. Anat.* 2016;38(2):229–236. doi: 10.1007/s00276-015-1549-x
27. Zhao X., Zhao H., Zheng W., Gohritz A., Shen Y., Xu W. Clinical evaluation of augmented reality-based 3D navigation system for brachial plexus tumor surgery. *World J. Surg. Oncol.* 2024;22:20. doi: 10.1186/s12957-023-03288
28. Wake N., Lin Y., Tan E.T., Sneag D.B., Ianucci S., Fung M. 3D printing of the brachial plexus and its osseous landmarks using magnetic resonance neurography for thoracic outlet syndrome evaluation. *J. 3D Print. Med.* 2024;10(1):36. doi: 10.1186/s41205-024-00239-6

Сведения об авторах:

Горбунов Николай Станиславович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-4809-4491, e-mail: gorbunov_ns@mail.ru
Кобер Кристина Владимировна, к.м.н., ORCID: 0000-0001-5209-182X, e-mail: k-kober@mail.ru
Каспаров Эдуард Вильямович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-5988-1688, e-mail: rsimpn@scn.ru
Ростовцев Сергей Иванович, д.м.н., ORCID: 0000-0002-1462-7379, e-mail: rostovcev.1960@mail.ru
Горбунов Дмитрий Николаевич, к.м.н., ORCID: 0000-0002-5570-5425, e-mail: Dr_gorbunov@mail.ru
Лебедева Дарья Николаевна, ORCID: 0009-0004-6580-0591, e-mail: bolonevadasha@mail.ru
Никишаев Богдан Юрьевич, ORCID: 0009-0007-9852-0571, e-mail: okbovnik3@gmail.com

Information about the authors:

Nikolay S. Gorbunov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-4809-4491, e-mail: gorbunov_ns@mail.ru
Kristina V. Kober, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-5209-182X, e-mail: k-kober@mail.ru
Eduard W. Kasparov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-5988-1688, e-mail: rsimpn@scn.ru
Sergey I. Rostovtsev, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-1462-7379, e-mail: rostovcev.1960@mail.ru
Dmitry N. Gorbunov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-5570-5425, e-mail: Dr_gorbunov@mail.ru
Darya N. Lebedeva, ORCID: 0009-0004-6580-0591, e-mail: bolonevadasha@mail.ru
Bogdan Yu. Nikishaev, ORCID: 0009-0007-9852-0571, e-mail: okbovnik3@gmail.com

Поступила в редакцию 20.12.2024
После доработки 23.12.2024
Принята к публикации 20.03.2025

Received 20.12.2024
Revision received 23.12.2024
Accepted 20.03.2025

Влияние микробиологических особенностей инфекций, вызванных *Klebsiella pneumoniae*, на антибиотикорезистентность и тяжесть инфекционного процесса

В.Ю. Земко, В.К. Окулич

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет
Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27

Резюме

Цель исследования – изучить влияние микробиологических особенностей инфекций, вызванных *Klebsiella pneumoniae*, на формирование антибиотикорезистентности и тяжесть инфекционного процесса. **Материал и методы.** Проведен сравнительный анализ массы биопленки, толщины капсулы *K. pneumoniae*, выделенной у 26 пациентов с сепсисом и у 8 больных хронической обструктивной болезнью легких. Исследовано влияние толщины капсулы на тяжесть инфекционного процесса и антибиотикорезистентность. **Результаты и их обсуждение.** Масса биопленки *K. pneumoniae*, выделенной у пациентов с сепсисом, составила 28,2 [16,5; 41,3] мкг/лунку (медиана [нижний квартиль; верхний квартиль]), отличалась устойчивостью к большинству используемых антибактериальных лекарственных средств и была больше массы биопленки, выделенной при хронической обструктивной болезни легких (24,3 [20,0; 28,2] мкг/лунку, $p = 0,04$), сохранявшей чувствительность к используемым препаратам. Проведена идентификация капсулы бактерий *K. pneumoniae* как видового признака или свойства патогенности по разработанному методу с использованием альцианового синего. Панрезистентные изоляты *K. pneumoniae* имели наиболее толстую капсулу (0,44 [0,32; 0,53] мкм), карбапенемрезистентные изоляты, чувствительные к колистину и тигециклину, – более тонкую капсулу (0,38 [0,35; 0,41] мкм). Толщина капсулы клебсиеллы, сохранившей чувствительность к карбапенемам, была в 4 и 3,5 раза тоньше капсулы панрезистентных ($p = 0,031$) и карбапенемрезистентных, но чувствительных к колистину и тигециклину изолятов ($p = 0,044$) соответственно, и составила 0,11 [0,08; 0,16] мкм. Выявлена положительная корреляция между толщиной бактериальной капсулы, массой микробной биопленки и общей длительностью пребывания в стационаре. **Заключение.** Патогенность бактерий и тяжесть заболевания объясняется толщиной капсулы *K. pneumoniae*, которая вносит определенный вклад в формирование антибиотикорезистентности микроорганизмов.

Ключевые слова: капсула бактерий, *Klebsiella pneumoniae*, антибиотикорезистентность.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках темы НИР «Разработка нового метода диагностики и интенсивной терапии сепсиса» (№ ГР20190090 от 05.02.2019).

Автор для переписки. Земко В.Ю., e-mail: viktoryiazia@gmail.com

Для цитирования. Земко В.Ю., Окулич В.К. Влияние микробиологических особенностей инфекций, вызванных *Klebsiella pneumoniae*, на антибиотикорезистентность и тяжесть инфекционного процесса. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(2):88–93. doi: 10.18699/SSMJ20250209

Influence of microbiological characteristics of infections caused by *Klebsiella pneumoniae* on antibiotic resistance and severity of the infection process

V.Yu. Zemko, V.K. Okulich

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University
Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, Frunze ave., 27

Abstract

The aim of the study was to investigate influence of microbiological characteristics of infections caused by *Klebsiella pneumoniae* on formation of antibiotic resistance and severity of infectious process. **Material and methods.** A comparative analysis of biofilm mass, thickness of capsule of *K. pneumoniae* isolated from 26 patients with sepsis and from 8 patients with chronic obstructive pulmonary disease was carried out. The influence of capsule thickness on severity of infectious process and antibiotic resistance was studied. **Results and discussion.** The mass of *K. pneumoniae* biofilm isolated from patients with sepsis was 28.2 [16.5; 41.3] µg/well (median [lower quartile; upper quartile]), exhibited resistance to most of the antibacterial drugs used, and was greater than the biofilm mass isolated from patients with chronic obstructive pulmonary disease (24.3 [20.0; 28.2] µg/well, $p = 0.04$), which remained susceptible to the drugs used. *K. pneumoniae* bacterial capsule was identified as a species characteristic or pathogenicity property using developed method with alcian blue. Panresistant *K. pneumoniae* isolates had the thickest capsule (0.44 [0.32; 0.53] µm), carbapenem-resistant isolates sensitive to colistin and tigecycline had thinner capsule (0.38; 0.35–0.41 µm). Thickness of capsule of *Klebsiella* that retained sensitivity to carbapenems was 4 and 3.5 times thinner than thickness of panresistant ($p = 0.031$) and carbapenem-resistant isolates sensitive to colistin and tigecycline isolates ($p = 0.044$), respectively and was 0.11 [0.08; 0.16] µm. A positive correlation was revealed between thickness of capsule, mass of microbial biofilm and length of hospital stay. **Conclusions.** The pathogenicity of bacteria and severity of disease are explained by thickness of *K. pneumoniae* capsule that makes a certain contribution to formation of antibiotic resistance in microorganisms.

Key words: bacteria capsule, *Klebsiella pneumoniae*, antibiotic resistance.

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

Financing. The work was performed as a part of the research topic «Development of a new method for diagnosing and intensive care of sepsis» (state registration No 20190090 from 02.05.2019)

Correspondence author. Zemko V.Yu., e-mail: viktoryiazia@gmail.com

Citation. Zemko V.Yu., Okulich V.K. Influence of microbiological characteristics of infections caused by *Klebsiella pneumoniae* on antibiotic resistance and severity of the infection process. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(2):88–93. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250209

Введение

Использование антимикробных лекарственных средств широкого спектра действия, в особенности при лечении пациентов в реанимационных отделениях, повлекло за собой появление большого количества устойчивых штаммов. Устойчивая к карбапенемам *Klebsiella pneumoniae* стала серьезной угрозой общественному здравоохранению во многих промышленно развитых странах мира, в том числе России и Беларуси. Инфекции, вызванные *K. pneumoniae*, трудно поддаются лечению, поскольку эти микроорганизмы, как правило, устойчивы к нескольким антибиотикам, а у пациентов имеются серьезные сопутствующие заболевания. *K. pneumoniae* на фоне снижения иммунитета и приобретения антибиотикорезистентности способна вызывать тяжелые инфекции, что нередко становится причиной смерти пациентов в отделениях анестезиологии и реанимации. Образование биопленки является одним из факторов вирулентности для широкого спектра микроорганизмов, вызывающих хронические инфекции, в том числе клебсиеллы [1, 2]. Микроорганизмы внутри биопленки заключены в матрицу внеклеточных полимерных веществ, которые могут выступать в качестве барьера для

различных агрессивных воздействий (дезинфицирующих средств, антибиотиков и других).

K. pneumoniae, образующая биопленку, является важным патогеном с множественной лекарственной устойчивостью, поражающим человека, и основным источником госпитальных инфекций, связанных с высокой заболеваемостью и смертностью из-за ограниченных возможностей лечения [3, 4]. Как сообщили A.D. Verderosa et al., биопленка устойчива к антибиотикотерапии и служит основной причиной персистирующих и рецидивирующих инфекций во всем мире [5]; образование биопленок и последующее заключение бактериальных клеток в сложную матрицу повышают их устойчивость к противомикробным препаратам и стерилизующим агентам, что затрудняет эрадикацию и контроль над микроорганизмами [5–7]. Матрица внеклеточных полимерных веществ защищает бактерии от антибиотиков, предотвращая проникновение лекарственных препаратов в бактерицидных концентрациях. Бактерии внутри биопленки на несколько порядков более устойчивы к антибиотикам по сравнению с планктонными. Например, биопленки могут переносить антимикробные препараты в концентрациях, в 10–1000 раз больше необходимых доз для инак-

тивации генетически эквивалентных планктонных бактерий. С учетом существенного влияния образуемого изолятами внеклеточного матрикса на способность антибактериальных лекарственных средств проникать через биопленки ее масса играет важную роль в их составе [8].

Значительную роль в формировании резистентности к антимикробной терапии у больничных штаммов играет еще один фактор вирулентности – капсула, которая рассматривается как защитная структура против врожденного иммунитета хозяина. Вирулентность *K. pneumoniae* приписывается полисахаридной капсуле, липополисахариду, пилиям и сидерофорам, которые присутствуют практически во всех вирулентных штаммах. Капсульный полисахарид *K. pneumoniae* долгое время рассматривался как важный фактор вирулентности, который способствует устойчивости к фагоцитозу и бактерицидной активности сыворотки. Свойство гипервирулентности штаммов связано с перепроизводством капсулы, дополнительными сидерофорами, устойчивостью к теллуриду и гипермуковязкостью [9]. Увеличение ее толщины препятствует проникновению антибиотиков в микробную клетку и, соответственно, ее гибели [10–12]. Внеклеточная капсула присутствует во многих факультативных патогенах, но ее роль в устойчивости к противомикробным препаратам остается спорной. Известно более чем 80 серотипов капсулы, которые часто идентифицируются при инвазивных инфекциях, ее тип также определяет вирулентность *K. pneumoniae* путем дифференциального ускользания от иммунного надзора в печени. В то время как типы с низкой вирулентностью захватываются клетками Купфера, типы с высокой вирулентностью обходят антибактериальный механизм. Изменчивость типа, состава и толщины капсулы напрямую влияет на фенотипы вирулентности [13]. В этой связи применение простых методов определения массы биопленки и толщины капсулы позволит прогнозировать ее устойчивость к антимикробным средствам и эффективно корректировать схемы лечения, ускорит выздоровление и снизит смертность среди пациентов с тяжелыми инфекциями, вызванными *K. pneumoniae*. Таким образом, изучение некоторых микробиологических аспектов инфекций, вызванных биопленкообразующей клебсиеллой, представляет собой актуальное научное направление в клинической медицине.

Цель исследования – изучить влияние микробиологических особенностей инфекций, вызванных *K. pneumoniae*, на формирование антибиотикорезистентности и тяжесть инфекционного процесса.

Материал и методы

В исследование включено 34 пациента за период с 2022 по 2024 г., из них 26 человек с диагнозом сепсис (возраст $51,7 \pm 18,2$ года), находившихся на лечении в отделении анестезиологии и реанимации в учреждении здравоохранения «Витебская областная клиническая больница», и 8 больных с диагнозом хроническая обструктивная болезнь легких (возраст $40,9 \pm 8,4$ года), получавших лечение амбулаторно. Длительность пребывания в стационаре при сепсисе составила $34,6 \pm 17,1$ койко-дня. Для исследования влияния толщины капсулы на тяжесть инфекционного процесса пациенты реанимационного профиля были разделены на две группы в зависимости от исхода заболевания: умершие ($n = 7$) и выписанные ($n = 19$). Для анализа взаимосвязи толщины капсулы клебсиеллы и антибиотикорезистентности изолятов *K. pneumoniae* больных разделили на три группы: *K. pneumoniae*, выделенная от лиц первой группы, была чувствительна к карбапенемам ($n = 9$), во второй группе – резистентна к карбапенемам, но чувствительна к тигециклину и колистину ($n = 12$), в третьей группе изоляты были панрезистентными (устойчивыми ко всем классам антибактериальных лекарственных средств, доступных на момент проведения исследования) ($n = 7$).

Способность микроорганизмов к образованию биопленки определяли, высевая их в 96-луночные культуральные планшеты, индикацию биопленки проводили спектрофотометрически, ее массу в лунке (X) рассчитывали по формуле:

$$X = 226,28 \times E_{\text{оп}} 1,28,$$

где $E_{\text{оп}}$ – оптическая плотность [14].

Проведен анализ толщины капсулы выделенных из мокроты изолятов *K. pneumoniae* по разработанной методике. Выращивали суточную культуру бактерий на любой питательной среде, на которой может расти данный микроорганизм. Предметное стекло обезжиривали спиртом, наносили каплю 10%-го водного раствора гиалуроновой кислоты и переносили в него петлей небольшое количество культуры бактерий. Готовили мазок, который высушивали естественным путем и фиксировали над пламенем горелки или аэрозольным фиксатором, после чего окрашивали 1%-м раствором альцианового синего, приготовленным на ацетатном буферном растворе pH 2,5. Через 5 минут ополаскивали водой в течение минуты и высушивали фильтровальной бумагой. После полного высыхания результат оценивали на микроскопе с использованием иммерсионного объектива с увеличением $\times 90$ или $\times 100$. Толщину измеряли с применением программы Measure

Pixels (Andrew West Software), формировали базу данных в пакете Microsoft Excel. Капсула бактерий, содержащая кислые полисахариды, окрашивалась в светло-голубой, а остальная часть микроорганизма и фон препарата – в синий цвет. Для создания фона и усиления контрастности капсулы добавляли гиалуроновую кислоту, которая окрашивалась более интенсивно, чем капсула, и создавала более насыщенный фон объекта, что позволяло улучшить визуализацию капсулы [15].

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием аналитического пакета Statistica 12.0 (TIBCO Software, США). Перед применением методов описательной статистики определяли тип распределения количественных признаков на основе критерия Шапиро – Уилка. Учитывая отличие распределения признака от нормального, оценку статистической значимости различий между независимыми группами проводили с помощью критерия Краскелла – Уолиса. Результаты представлены в виде медианы (Me), 25-го и 75-го квартилей (Me [LQ; UQ]). Корреляционный анализ выполняли непараметрическим методом Спирмена. Различия признавали статистически значимыми при $p < 0,05$.

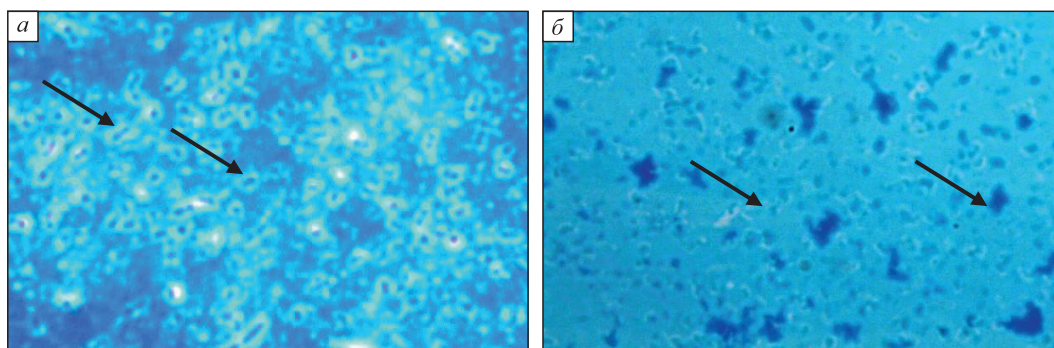
Результаты и их обсуждение

K. pneumoniae, выделенная у пациентов в реанимационном отделении, отличалась устойчивостью к большинству используемых антибактериальных лекарственных средств, масса ее биопленки составила 28,2 [16,5; 41,3] мкг/лунку, будучи больше величины данного показателя *K. pneumoniae*, выделенной у пациентов на амбулаторном лечении (24,3 [20,0;

28,2] мкг/лунку, $p = 0,04$), отличавшейся сохранением чувствительности к используемым препаратам. G.N. Selasi et al. также демонстрируют более высокую способность к образованию биопленок и биомассу среди карбапенемрезистентных изолятов бактерий, вызывающих более тяжелые инфекции, чем спорадические клоны [16].

Проведена идентификация капсулы бактерий *K. pneumoniae* как видового признака или свойства патогенности по разработанному методу с использованием альцианового синего [17]; капсула бактерий окрашивалась в светло-голубой, а остальная часть микроорганизма и фон препарата – в синий цвет (рисунок). Толщина капсулы *K. pneumoniae* у умерших, выписанных и амбулаторных пациентов составила 0,403 [0,345; 0,451], 0,456 [0,362; 0,516] и 0,097 [0,070; 0,132] мкм соответственно. В случае более тяжелого течения заболевания, т.е. у пациентов, находившихся на лечении в реанимационном отделении, как умерших, так и выписанных, *K. pneumoniae* имела более толстую капсулу по сравнению с изолятами, выделенными у больных, имевших нетяжелое течение заболевания и лечившихся амбулаторно ($p = 0,000$). При этом между группой умерших и выживших пациентов значимого различия не установлено ($p = 0,590$), что указывает на отсутствие влияния толщины капсулы на прогноз и исход заболевания.

При определении зависимости между толщиной образуемой капсулы и резистентностью к антибактериальным лекарственным средствам получены следующие результаты: панрезистентные изоляты *K. pneumoniae* имели наиболее толстую капсулу (0,44 [0,32; 0,53] мкм), по величине данного параметра карбапенемрезистентные, но чувствительные к колистину и тигециклину изоляты от них не отличались (0,38 [0,35–0,41]



K. pneumoniae, выделенная у пациента из реанимационного отделения с сепсисом (а) и у амбулаторного пациента с хронической обструктивной болезнью легких (б); стрелками указаны капсулы

K. pneumoniae, isolated from a patient from the intensive care unit with sepsis (a) and from an outpatient with chronic obstructive pulmonary disease (b); arrows indicate capsules

мкм, $p = 0,884$). Толщина капсулы клебсиеллы, сохранившей чувствительность к карбапенемам, была в 4 раза тоньше капсулы панрезистентных изолятов ($p = 0,031$) и в 3,5 раза тоньше капсулы карбапенемрезистентных, но чувствительных к колистину и тигециклину ($0,11 [0,08; 0,16]$ мкм, $p = 0,044$). Толщина капсулы клебсиеллы, сохранившей чувствительность к карбапенемам, была в 4 и 3,5 раза тоньше капсулы панрезистентных ($p = 0,031$) и карбапенемрезистентных, но чувствительных к колистину и тигециклину изолятов соответственно ($p = 0,044$), и составила $0,11 [0,08; 0,16]$ мкм].

При проведении корреляционного анализа выявлена положительная связь между толщиной бактериальной капсулы, с одной стороны, и продолжительностью пребывания в стационаре ($r = 0,58$, $p < 0,05$) и количеством лейкоцитов ($r = 0,61$, $p < 0,05$), с другой, а также отрицательная зависимость между pCO_2 и толщиной капсулы ($r = -0,66$, $p < 0,05$), положительная корреляция массы микробной биопленки с толщиной капсулы ($r = 0,57$, $p < 0,05$).

Капсула, которая представляет собой полисахаридную матрицу, покрывающую клетку, является одним из важнейших факторов вирулентности, используемых *K. pneumoniae*. В работе F. D'Angelo et al. некапсулированные штаммы клебсиеллы продемонстрировали повышенную толерантность к полимиксинам, но не к другим антибиотикам, что определено путем измерения минимальной подавляющей концентрации, однако среди исследованных антибактериальных лекарственных средств не было ни карбапенемов, ни тигециклина [18].

Мутанты с гиперкапсулой, тесно связанные с инфекциями кровотока, обладают устойчивостью к фагоцитозу и способностью к усиленному распространению. Однако они не могут эффективно образовывать биопленку или внедряться в эпителиальные клетки органов [19, 20]. Тем не менее в нашем исследовании установлена взаимосвязь между толщиной капсулы и массой микробной биопленки.

Заключение

Разработан и применен метод окраски капсулы микроорганизмов, определена зависимость между толщиной капсулы, антибиотикорезистентностью и длительностью пребывания пациентов в стационаре, а также взаимосвязь с лейкоцитозом и ростом pCO_2 . Метод показал свою эффективность и простоту в сравнении с существующими способами окраски и может быть использован для выявления фармакорезистентной

микрофлоры стационаров. Патогенность бактерий и тяжесть заболевания объясняется толщиной капсулы *K. pneumoniae*, которая вносит определенный вклад в формирование антибиотикорезистентности микроорганизмов.

Список литературы / References

1. Voora S., Adey D.B. Management of Kidney transplant recipients by general nephrologists: core curriculum 2019. *Am. J. Kidney Dis.* 2019;73(6):866–879. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.01.031
2. Koo H., Allan R.N., Howlin R.P., Stoodley P., Hall-Stoodley L. Targeting microbial biofilms: current and prospective therapeutic strategies. *Nat. Rev. Microbiol.* 2017;15(12):740–755. doi: 10.1038/nrmi-cro.2017.99
3. Pinto R.M., Soares F.A., Reis S., Nunes C., van Dijk P. Innovative strategies toward the disassembly of the EPS matrix in bacterial biofilms. *Front. Microbiol.* 2020;11:952. doi: 10.3389/fmicb.2020.00952
4. Navon-Venezia S., Kondratyeva K., Carattoli A. *Klebsiella pneumoniae*: a major worldwide source and shuttle for antibiotic resistance. *FEMS Microbiol. Rev.* 2017;41(3):252–275. doi: 10.1093/femsre/fux013
5. Verderosa A.D., Totsika M., Fairfull-Smith K.E. Bacterial biofilm eradication agents: a current review. *Front. Chem.* 2019;7:824. doi: 10.3389/fchem.2019.00824
6. Khatoun Z., McTiernan C.D., Suuronen E.J., Mah T.F., Alarcon E.I. Bacterial biofilm formation on implantable devices and approaches to its treatment and prevention. *Heliyon.* 2018;4(12):e01067. doi: 10.1016/j.heliyon.2018.e01067
7. Satpathy S., Sen S.K., Pattanaik S., Raut S. Review on bacterial biofilm: an universal cause of contamination. *Biocatal. Agric. Biotechnol.* 2016;7:56–66. doi: 10.1016/j.bcab.2016.05.002
8. Lajhar S.A., Brownlie J., Barlow R. Characterization of biofilm-forming capacity and resistance to sanitizers of a range of *E. coli* O26 pathotypes from clinical cases and cattle in Australia. *BMC Microbiol.* 2018;18(1):41. doi: 10.1186/s12866-018-1182-z
9. Rabin N., Zheng Y., Opoku-Temeng C., Du Y., Bonsu E., Sintim H.O. Biofilm formation mechanisms and targets for developing antibiofilm agents. *Future Med. Chem.* 2015;7(4):493–512. doi: 10.4155/fmc.15.6
10. Russo T.A., Marr C.M. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *Clin. Microbiol. Rev.* 2019;32(3):e00001-19. doi: 10.1128/CMR.00001-19
11. Gharrah M.M., El-Mahdy A.M., Barwa R.F. Association between virulence factors and extended spectrum beta-lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* compared to nonproducing isolates. *Interdiscip. Perspect. Infect. Dis.* 2017;2017:7279830. doi: 10.1155/2017/7279830
12. Follador R., Heinz E., Wyres K.L., Ellington M.J., Kowarik M., Holt K.E., Thomson N.R. The

diversity of *Klebsiella pneumoniae* surface polysaccharides. *Microb. Genom.* 2016;2(8):e000073. doi: 10.1099/mgen.0.000073

13. Paczosa M.K., Mecsas J. *Klebsiella pneumoniae*: going on the offense with a strong defense. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2016;80(3):629–661. doi: 10.1128/MMBR.00078-15

14. Sharma D., Misba L., Khan A.U. Antibiotics versus biofilm: an emerging battleground in microbial communities. *Antimicrob. Resist. Infect. Control.* 2019;8:76. doi: 10.1186/s13756-019-0533-3

15. Celec P., Vlkova B., Laukova L., Babickova J., Boor P. Cell-free DNA: the role in pathophysiology and as a biomarker in kidney diseases. *Expert. Rev. Mol. Med.* 2018;20:e1. doi: 10.1017/erm.2017.12

16. Selasi G.N., Nicholas A., Jeon H., Na S.H., Kwon H.I., Kim Y.J., Heo S.T., Oh M.H., Lee J.C. Differences in biofilm mass, expression of biofilm-associated genes, and resistance to desiccation between epidemic and sporadic clones of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* sequence type 191. *PLoS One.* 2016;11(9):e0162576. doi: 10.1371/journal.pone.0162576

17. Земко В.Ю., Окулич В.К., Бонцевич С.В. Метод идентификации капсулы микроорганизмов

с использованием альцианового синего: рац. предложение № 6 от 10.06.2022, утв. Витебским ГМУ.

Zemko V.Yu., Okulich V.K., Bontsevich S.V. Method for identifying meeting capsules using Alcian blue: rationalization proposal No. 6 dated June 10, 2022, approved by Vitebsk State Medical University. [In Russian].

18. D'Angelo F., Rocha E.P.C., Rendueles O. The capsule increases susceptibility to last-resort polymyxins, but not to other antibiotics, in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2023;67(4):e00127–23. doi: 10.1128/aac.00127-23

19. Ernst C.M., Braxton J.R., Rodriguez-Oso-rio C.A., Zagieboylo A.P., Li L., Pironti A., Manson A.L., Nair A.V., Benson M., Cummins K. ... Hung D.T. Adaptive evolution of virulence and persistence in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Nat. Med.* 2020;26(5):705–711. doi: 10.1038/s41591-020-0825-4

20. Chen T., Ying L., Xiong L., Wang X., Lu P., Wang Y., Shen P., Xiao Y. Understanding carbapenem-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*: Key virulence factors and evolutionary convergence. *hLife.* 2024;12(2):611–624. doi: 10.1016/j.hlife.2024.06.005

Сведения об авторах:

Земко Виктория Юрьевна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-6753-2074, e-mail: viktoryiazia@gmail.com

Окулич Виталий Константинович, к.м.н., ORCID: 0000-0002-8226-6405, e-mail: vokul@mail.ru

Information about authors:

Viktoryia Yu. Zemko, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-6753-2074, e-mail: viktoryiazia@gmail.com

Vitaly K. Okulich, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-8226-6405, e-mail: vokul@mail.ru

Поступила в редакцию 09.11.2024

После доработки 30.11.2024

Принята к публикации 14.02.2025

Received 09.11.2024

Revision received 30.11.2024

Accepted 14.02.2025

Исследование морфофункционального статуса макрофагов в спайках брюшной полости у крыс и при воздействии окисленным декстраном

М.А. Карпов^{1,2}, А.П. Надеев^{1,2}, В.А. Шкурупий², Н.П. Бгатова³, А.В. Басова²,
М.А. Волчек², А.В. Волчек²

¹ ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины

630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

² Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России

630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

³ НИИ клинической и экспериментальной лимфологии –

филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН

630117, г. Новосибирск, ул. Арбузова, 6

Резюме

Спайки брюшной полости образуются в результате организации фибринозного экссудата, последующего фиброобразования в связи с низкой фагоцитарной активностью макрофагов, что связывают с их М1-статусом. Окисленный декстран (ОД) может ограничивать развитие фиброза, оказывая стимулирующее влияние на фагоцитоз. Цель исследования – изучение морфофункционального статуса макрофагов при формировании спаек брюшной полости в эксперименте и при воздействии ОД. **Материал и методы.** У самцов крыс Вистар ($n = 30$) моделировали спаечный процесс в брюшной полости. Животных разделили на три группы: группа 1 – контрольная, со спайками в брюшной полости; крысам группы 2 однократно вводили по 2 мл 5%-го водного раствора ОД; группу 3 составили интактные животные. Крыс выводили из эксперимента на 7-е и 21-е сутки. Проводили гистологическое иммуногистохимическое (IL-10, IFN γ , IL-1, TNF α , TGF- β) и электронно-микроскопическое исследование спаек брюшной полости, морфометрию структур. **Результаты и их обсуждение.** Макрофаги в спайках крыс групп 1 и 2 были больше, чем у интактных животных. На 7-е и 21-е сутки макрофаги крыс группы 2 были соответственно на 19 % и в 2,5 раза крупнее, чем у животных группы 1, содержали в цитоплазме больше фагосом, фаголизосом и шероховатого эндоплазматического ретикулума, к 21-м суткам ядерно-цитоплазматическое соотношение было смещено в сторону преобладания цитоплазмы. Экспрессия IFN γ в инфильтратах спаек у крыс группы 2 возрастала в 3,2 раза, указывая на большую фагоцитарную активность макрофагов. Экспрессия IL-10 и TGF- β на 7-е и 21-е сутки была представлена в большем количестве макрофагов крыс группы 2, чем группы 1 (в 2,7 и 4,1 раза соответственно), а IL-1 и TNF α – в меньшем (в 4,6 и 3,2 раза соответственно), что соответствовало фенотипическим признакам макрофагов М2-типа. **Заключение.** Популяция макрофагов в воспалительных инфильтратах спаек брюшной полости гетерогенна, присутствуют признаки М1- и М2-типа. Под влиянием ОД фагоцитарная активность макрофагов М2-типа увеличивается, препятствуя формированию спаек.

Ключевые слова: спайки, крысы, окисленный декстран, макрофаги, поляризация, ультраструктура, электронная микроскопия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Карпов М.А., e-mail: karpov-ma@mail.ru

Для цитирования. Карпов М.А., Надеев А.П., Шкурупий В.А., Бгатова Н.П., Басова А.В., Волчек М.А., Волчек А.В. Исследование морфофункционального статуса макрофагов в спайках брюшной полости у крыс и при воздействии окисленным декстраном. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(2):94–101. doi: 10.18699/SSMJ20250210

Investigation of the morphofunctional status of macrophages in abdominal adhesions in rats and on exposure to oxidized dextran

М.А. Karpov^{1,2}, А.Р. Nadeev^{1,2}, V.A. Shkurupiy², N.P. Bgatova³, A.V. Basova², M.A. Volchek²,
A.V. Volchek²

¹ Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine
630060, Novosibirsk, Timakova st., 2

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

³ Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology –
Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics SB RAS
630117, Novosibirsk, Arbuzova st., 6

Resume

Abdominal adhesions result from the organization of fibrinous exudate and subsequent fibrosis, attributed to the low phagocytic activity of macrophages associated with their M1 phenotype. Oxidized dextran (OD) can limit the development of fibrosis by exerting a stimulating effect on phagocytosis. The aim of the study is to investigate the morphofunctional status of macrophages during the formation of abdominal adhesions in an experimental model and under exposure to OD. **Material and methods.** In male Wistar rats ($n = 30$), the adhesive process in the abdominal cavity was simulated. The animals were divided into 3 groups: group 1 – control, with adhesions in the abdominal cavity; group 2 rats were injected once with 2 ml of OD 5 % aqueous solution; the 3rd group consisted of intact animals. The rats were removed from the experiment on the 7th and 21st days. Histological immunohistochemical (IL-10, IFN γ , IL-1, TNF α , TGF- β) and electron microscopic study of abdominal adhesions, morphometry of structures were performed. **Results and discussion.** Macrophages in adhesions of group 1 and 2 rats were larger, compared to those in intact animals. On days 7 and 21 macrophages in group 2 rats were 19 % and 2.5 times larger, respectively, compared to group 1 animals, contained in the cytoplasm a greater number of phagosomes, phagolysosomes and rough endoplasmic reticulum, by the 21st day nuclear-to-cytoplasmic ratio was shifted towards the cytoplasm. The expression of IFN γ in the infiltrates of adhesions in group 2 rats increased 3.2-fold, indicating greater phagocytotic activity of macrophages. The expression of IL-10 and TGF β on the 7th and 21st days was represented in a larger number of macrophages of group 2 than group 1 rats (2.7 and 4.1 times, respectively), but IL-1 and TNF α – in a smaller number (4.6 and 3.2 times, respectively), which corresponded to the phenotypic characteristics of M2 macrophages. **Conclusions.** The population of macrophages in inflammatory infiltrates of abdominal adhesions is heterogeneous, there are signs of M1 and M2 type. Under the influence of OD, the phagocytic activity of M2 type macrophages increases, preventing the formation of adhesions.

Key words: adhesions, rats, oxidized dextran, macrophages, polarization, ultrastructure, electron microscopy.

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

Correspondence author. Karpov M.A., e-mail: karpov-ma@mail.ru

Citation. Karpov M.A., Nadeev A.P., Shkurupiy V.A., Bgatova N.P., Basova A.V., Volchek M.A., Volchek A.V., Investigation of the morphofunctional status of macrophages in abdominal adhesions in rats and on exposure to oxidized dextran. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(2):94–101. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250210

Введение

Образование спаек в брюшной полости сопровождается абдоминальными болями, нарушением проходимости органов брюшной полости и малого таза, что приводит к снижению качества жизни, тяжелым осложнениям, инвалидизации [1, 2]. Данный процесс возникает не только при заболеваниях органов брюшной полости, малого таза, но и после оперативных вмешательств [3]. Спайки образуются в результате организации фибрина и экссудата, накапливающегося в брюшине и брюшной полости, и их последующего фиброобразования [4].

При формировании спаек макрофаги способны фагоцитировать накапливающийся экссудат, препятствуя его дальнейшей организации [4–6]. Однако способность фагоцитов поглощать фи-

брин и экссудат не всегда достаточна для полного предотвращения формирования спаек [7]. Находящиеся в активированном состоянии макрофаги способны стимулировать процесс фиброгенеза, проявляя провоспалительную активность и поддерживая таким образом формирование спаек [8, 9]. Фагоцитарная и провоспалительная активность макрофагов связана с их функциональным статусом. В настоящее время функциональный статус и ультраструктура макрофагов при формировании спаек недостаточно изучены.

Известно, что макрофаги, проявляющие провоспалительную активность, находятся в состоянии M1, а макрофаги, имеющие статус M2, проявляют противовоспалительную, прорегенераторную активность, способствуют фагоцитозу. В частности, к характерным фенотипическим

маркерам состояния M1 относят экспрессию макрофагами IL-1, TNF α , IFN γ и некоторые другие, статуса M2 – IL-10, TGF- β и др. [10, 11]. Показано, что при воспалении в парадонте макрофаги изменяют функциональный статус в пользу M2-типа при влиянии липополисахарида штаммов *Porphiromonas gingivalis* [12, 13]. Для макрофагов субпопуляций M2b и M2c более характерна высокая экспрессия IL-10 и TGF- β , относительно низкая экспрессия IL-10 обнаруживается у клеток типа M2a [14, 15].

Ранее в экспериментальном исследовании нами продемонстрирована противифибротическая активность окисленного декстрана (ОД) при профилактике образования спаек брюшной полости [16]. Полученные эффекты связывали с ходом развития воспалительной реакции и функционированием макрофагов, однако вопрос об их функциональном статусе и механизмах влияния на формирование спаек остается малоизученным.

Цель исследования – изучение морфофункционального статуса макрофагов при формировании спаек брюшной полости в эксперименте и воздействии ОД.

Материал и методы

Работа выполнена в соответствии с положениями Директивы Европейского сообщества 86/609/ЕЕС и Хельсинкской декларации с правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных. Крыс содержали в стандартных условиях вивария при естественном освещении, свободном доступе к воде и пище. Исследование одобрено Комитетом по этике ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России (протокол № 161 от 15.10.2024).

В эксперименте использовали двухмесячных самцов крыс Вистар, полученных из вивария ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, масса тела 215 ± 22 г (среднее арифметическое $\pm$ ошибка среднего). Животных разделили на три группы (по 10 особей в каждой): группа 1 – контрольная, со спайками в брюшной полости; крысам группы 2 со спайками брюшной полости однократно интраперитонеально вводили по 2 мл 5%-го водного раствора ОД с молекулярной массой около 40 кДа и степенью окисления до 10 %, полученного в ФИЦ ФТМ по авторской методике [17]. Группу 3 составили интактные животные.

Спаечный процесс моделировали по модифицированной нами методике [18]. Крыс вводили в состояние наркоза путем внутримышечного введения водного раствора смеси тилетамина

гидрохлорида и золазепам (1 мл/кг массы тела). В условиях стерильной операционной с соблюдением правил асептики и антисептики выполняли срединную лапаротомию. Петли кишечника выводили через разрез из брюшной полости на стерильные салфетки, с помощью скарификатора на париетальной брюшине и сальнике выполняли по шесть «насечек» длиной 0,5 см. Петли кишечника подсушивали потоком воздуха с расстояния 70 см в течение 10 с. Операционную рану ушивали послойно нитью SERAFIT 2/0 (SERAG Weissner, Германия). Животным группы 2 перед наложением последнего шва в брюшную полость стерильным шприцем однократно вводили 2 мл ОД, а после наложения последнего шва выполняли легкие массирующие движения в латеральных поверхностях брюшной стенки для более равномерного распределения раствора ОД в брюшной полости. После ушивания брюшной стенки и кожи операционную рану обрабатывали 70 % водным раствором этилового спирта. Крыс выводили из эксперимента путем декапитации под общей анестезией на 7-е и 21-е сутки после лапаротомии (по пять животных в подгруппе). Для исследования забирали спайки брюшной полости и петли кишечника с брыжейкой.

Образцы спаек с фрагментами брыжейки и стенками кишечника фиксировали в 10%-м нейтральном забуференном формалине, подвергали дальнейшей стандартной гистологической проводке и заливали парафином. Из парафиновых блоков образцов спаек с помощью ротационного микротомы Microm HM 355S (Thermo Fisher Scientific, США) получали срезы толщиной около 5 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином. Иммуногистохимическое окрашивание срезов проводили с использованием стандартного пероксидазного метода. Использовали моноклональные антитела к IL-10 (bs-6761R-TR), IFN γ (bs-0480R-TR), IL-1 (bs-6319R-TR), TNF α (bs-2081R-TR), TGF- β (bs-4530R-TR) в разведении, рекомендованном производителем (Abcam, США).

Морфометрическое исследование проводили с использованием светового микроскопа Axio Lab.A1 (Carl Zeiss, Германия). С помощью закрытой тестовой системы из 25 точек с площадью 1600 мкм² при увеличении $\times 400$ в 60 полях зрения для каждой группы подсчитывали численную (Nai) плотность клеток с фенотипическими признаками макрофагов в составе воспалительных инфильтратов спаек.

Для трансмиссионной электронной микроскопии образцы спаек фиксировали в 4%-м растворе параформальдегида, приготовленном на среде Хенкса, с последующей дофиксацией в

течение 1 ч в 1%-м растворе тетраоксида осмия на фосфатном буфере pH 7,4. Дегидратацию образцов проводили в этиловом спирте возрастающей концентрации и заключали в эпон. На ультрамикротоме Leica EM UC7 (Leica Microsystems, Германия) изготавливали полутонкие срезы толщиной 1 мкм, окрашивали толуидиновым синим. С помощью светового микроскопа Axio Lab.A1 выбирали образцы для исследования в электронном микроскопе, после чего на ультрамикротоме Leica EM UC7 из отобранного материала изготавливали ультратонкие срезы толщиной 70–100 нм и контрастировали насыщенным водным раствором уранилацетата, цитратом свинца. Цифровые фотографии получали с помощью электронного микроскопа JEM 1400 (JEOL, Япония) в ЦКП микроскопического анализа биологических объектов СО РАН. Использовали комбинированное увеличение.

На цифровых фотографиях, полученных при увеличении $\times 10000$, с помощью компьютерной программы ImageJ (Wayne Rasband, США) измеряли наибольший и наименьший диаметр макрофагов и их ядер, вычисляли средний размер клеток, а также ядерно-цитоплазматическое соотношение.

Медиану, межквартильный размах (Me [Q1; Q3]) рассчитывали с использованием программы Microsoft Excel, 2016. Значимость различий между сравниваемыми средними величинами определяли с помощью критерия Манна – Уитни с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Результаты

Проведенное исследование демонстрирует, что макрофаги в условиях применения ОД (груп-

па 2) в спайках брюшной полости увеличиваются в размерах в 1,7 раза в период с 7-х по 21-е сутки, при этом на 7-е и 21-е сутки эксперимента они соответственно на 19,7 и в 2,5 раза больше, чем у крыс группы 1 (табл. 1). Макрофаги в воспалительных инфильтратах спаек у крыс группы 1 (нелеченные) на 7-е сутки эксперимента на 27,4 % крупнее, чем у животных группы 3 (контроль), однако на 21-е сутки их размеры несколько уменьшились, и клетки по величине не отличались от макрофагов интактных животных (см. табл. 1). У крыс группы 1 (нелеченные) ядерно-цитоплазматическое соотношение было смещено в сторону ядра во все периоды эксперимента, а размеры ядер на 7-е и 21-е сутки были соответственно на 36,2 и 17 % больше в сравнении с таковыми у интактных животных (см. табл. 1). У животных группы 2 размеры ядер макрофагов не отличались на 7-е и 21-е сутки эксперимента, а ядерно-цитоплазматическое соотношение смещалось в сторону цитоплазмы к 21-м суткам и было меньше, чем у животных группы 1 (см. табл. 1). Эти изменения связаны, очевидно, с большей фагоцитарной активностью макрофагов крыс группы 2 (леченных ОД).

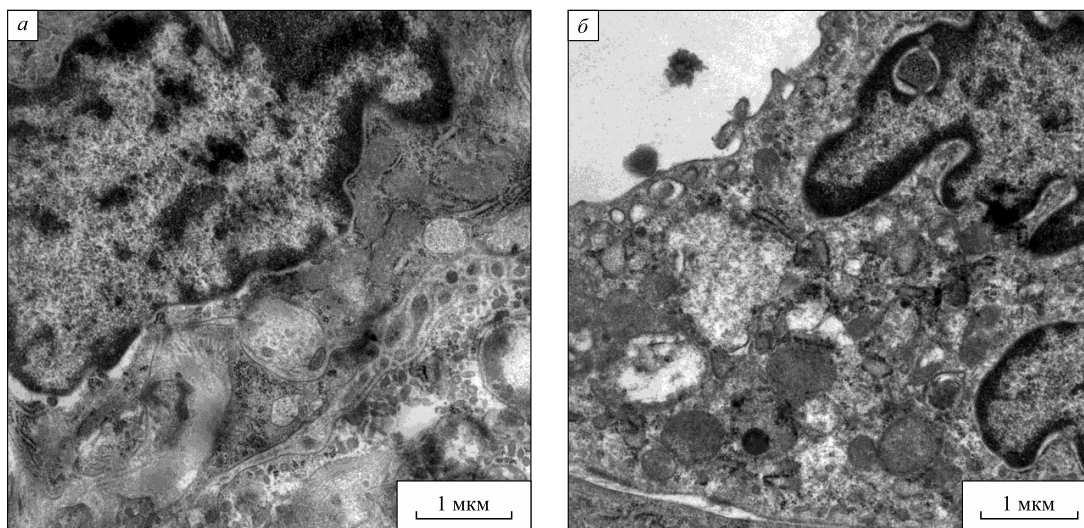
При электронно-микроскопическом исследовании в цитоплазме макрофагов содержится шероховатый эндоплазматический ретикулум, большое количество лизосом и фаголизосом, содержащих фагоцитированный материал, формируются псевдоподии. У крыс группы 1 (нелеченные) в меньшем количестве содержатся фагосомы и фаголизосомы в сравнении с макрофагами спаек у крыс группы 2 (леченные ОД), менее выражен шероховатый эндоплазматический ретикулум (рисунок).

При иммуногистохимическом исследовании обнаружили, что у крыс группы 2 меньшее количество макрофагов экспрессирует цитокины, ха-

Таблица 1. Результаты морфометрического исследования макрофагов в воспалительных инфильтратах спаек брюшной полости крыс

Table 1. Results of morphometric study of macrophages in inflammatory infiltrates of rat abdominal adhesions

Показатель	Группа 1 (нелеченные)	Группа 2 (леченные ОД)	P_{1-2}	Группа 3 (интактные)
Диаметр клеток, мкм				
7-е сутки	37,8 [25,5; 45,6]	45,6 [28,4; 57]	0,0359	37,8 [33,1; 54,8]
21-е сутки	39,5 [34,17; 42,17]	71,1 [54,8; 78]	0,0033	
Диаметр ядер, мкм				
7-е сутки	62,1 [54,4; 74,5]	54,4 [43; 71,6]	0,7455	62,2 [45,1; 66,9]
21-е сутки	60,5 [57,8; 65,8]	28,9 [22; 45,2]	0,0000	
Ядерно-цитоплазматическое соотношение				
7-е сутки	2,3 [1,3; 2,9]	1,2 [0,7; 2,6]	0,0336	1,4 [0,8; 2,3]
21-е сутки	1,5 [1,4; 1,9]	0,4 [0,3; 0,8]	0,0000	



Фрагменты макрофагов на 7-е сутки эксперимента в спайках крысы группы 1 (а) (малое количество лизосом и фагосом, псевдоподий) и группы 2 (б) (большое количество лизосом, фаголизосом, шероховатого эндоплазматического ретикула, формируются псевдоподии). Ув. $\times 25000$

Fragments of macrophages on the 7th day of the experiment in adhesions of group 1 rat (a) (small number of lysosomes and phagosomes, pseudopods) and group 2 rat (b) (large number of lysosomes, phagolysosomes, rough endoplasmatic reticulum, pseudopodia are formed). $\times 25000$

рактеризующие M1-статус (провоспалительный), в сравнении с таковыми крыс группы 1, т.е. проявляет более выраженную провоспалительную активность (табл. 2). Так, численная плотность (Nai) макрофагов, экспрессировавших IL-1, на 7-е и 21-е сутки эксперимента меньше в 4,6 и 1,8 раза соответственно, содержащих TNF α – в 3,2 раза меньше на 7-е сутки. Напротив, численная плотность макрофагов, экспрессировавших IL-10 и TGF- β , в воспалительных инфильтратах спаек брюшной полости крыс группы 2 на 7-е и 21-е сутки больше, чем у животных группы 1 (см. табл. 2). Экспрессия IFN γ макрофагами крыс группы 2 (леченные ОД) на 7-е сутки была менее выражена, поскольку численная плотность (Nai) экспрессирующих указанный фактор клеток в 2 раза меньше, чем у животных группы 1 (нелеченные). Однако численная плотность (Nai) макрофагов, экспрессирующих IFN γ , возросла в спайках у крыс группы 2 в 3,2 раза к 21-м суткам эксперимента в сравнении с предыдущим периодом исследования, будучи на 44 % больше, чем у животных группы 1 на 21-е сутки эксперимента.

Обсуждение

Популяция макрофагов в воспалительных инфильтратах спаек брюшной полости крыс на 7-е и 21-е сутки эксперимента гетерогенная, представлена макрофагами, реализующими признаки как

M1-, так и M2-статуса. Однако на 7-е сутки после воздействия ОД преобладают макрофаги M2-типа, в большей мере экспрессировавшие IL-10 и TGF- β (в 2,7 и 4,1 раза соответственно) в сравнении с таковыми у крыс группы 1 [10, 11, 19]. Макрофагов в состоянии M1, экспрессировавших преимущественно IL-1 и TNF α , представлено больше в группе 1, не получавшей лечения, на 7-е сутки эксперимента [10, 11, 19]. На 21-е сутки макрофаги в спайках брюшной полости у крыс проявляют признаки M1-статуса (экспрессия TNF α , IL-1, IFN γ возрастает), что, по всей видимости, связано с выведением ОД [11, 19]. Таким образом, противовоспалительный эффект и про-регенераторный потенциал макрофаги в большей степени реализуют до 7-х суток после однократного введения ОД в начале эксперимента. Учитывая более выраженную экспрессию IL-10 и TGF- β у животных группы 2, можно предположить факт поляризации макрофагов по типу M2с на 7-е сутки эксперимента [14, 19]. Проведенное электронно-микроскопическое исследование демонстрирует более высокую фагоцитарную активность макрофагов крыс группы 2, леченных ОД, способствующую очищению брюшной полости от экссудата: в сравнении с группой 1 увеличивается содержание фагосом и лизосом в цитоплазме, размер клеток, смещается ядерно-цитоплазматическое соотношение в сторону цитоплазмы [6]. Такое усиление фагоцитарной активности,

Таблица 2. Численная плотность (*Nai*) макрофагов, экспрессирующих про- и противовоспалительные цитокины, в воспалительных инфильтратах спаек брюшной полости крыс

Table 2. Numerical density of macrophages (*Nai*) expressing pro- and anti-inflammatory cytokines in inflammatory infiltrates of rat abdominal adhesions

Цитокин	Группа 1 (нелеченные)	Группа 2 (леченные ОД)	<i>p</i>
IL-10			
7-е сутки	3,0 [2,0; 3,0]	6,5 [5,0; 9,0]	0,0000
21-е сутки	11,5 [8,0; 15,0]	14,5 [11,25; 17,8]	0,0180
IFN γ			
7-е сутки	7,5 [6,2; 10,0]	4,0 [3,0; 6,0]	0,0000
21-е сутки	6,0 [4,0; 6,0]	13,5 [11,0; 16]	0,0000
IL-1			
7-е сутки	9,5 [7,2; 11,8]	2,0 [1,0; 3,0]	0,0000
21-е сутки	10,0 [8,0; 13,785]	5,5 [4,0; 8,0]	0,0000
TNF α			
7-е сутки	8,0 [6,0; 11, 8]	2,5 [1,0; 4,0]	0,0000
21-е сутки	5,0 [4,0; 6,0]	3,0 [2,0; 5,0]	0,0730
TGF- β			
7-е сутки	2,0 [1,0; 2,0]	3,0 [2,0; 5,0]	0,0003
21-е сутки	2,0 [2,0; 3,0]	6,0 [4,2; 7,0]	0,0000

по-видимому, связано с повышением численной плотности экспрессирующих IFN γ макрофагов в спайках брюшной полости, особенно на 21-е сутки, и, вероятно, сопровождается уменьшением объема организующегося субстрата, формирующего основу спаек [6, 18, 20].

Заключение

Воздействие ОД способствует увеличению фагоцитарной активности макрофагов, препятствуя формированию спаек, что подтверждается увеличением содержания лизосом и шероховатого эндоплазматического ретикулаума в макрофагах спаек у крыс группы 2, увеличением размеров клеток и смещением ядерно-цитоплазматического соотношения в сторону цитоплазмы. Популяция макрофагов в воспалительных инфильтратах

спаек брюшной полости у крыс гетерогенна и представлена клетками, проявляющими фенотипические признаки M1 и M2. ОД влияет на функциональный статус макрофагов, способствуя поддержанию большего количества клеток в состоянии M2. Эффект от воздействия ОД менее выражен на 21-е сутки эксперимента, вероятно, в связи с его выведением.

Список литературы / References

1. Wiseman D. Advances, retreats and challenges in adhesions research. *Innova*. 2016;2(3):7–29. doi: 10.21626/innova/2016.2/01
2. Самарцев В.А., Гаврилов В.А., Пушкарев Б.С., Паршаков А.А., Кузнецова М.П., Кузнецова М.В. Спаечная болезнь брюшной полости: состояние проблемы и современные методы профилактики. *Перм. мед. ж.* 2019;36(3):72–90. doi: 10.17816/pmj36372-90
- Samartsev V.A., Gavrilov V.A., Pushkarev B.S., Parshakov A.A., Kuznetsova M.P., Kuznetsova M.V. Peritoneal adhesion: state of issue and modern methods of prevention. *Permskiy meditsinskiy zhurnal = Perm Medical Journal*. 2019;36(3):72–90. [In Russian]. doi: 10.17816/pmj36372-90
3. Liu X.R., Liu F., Li Z.W., Liu X.Y., Zhang W., Peng D. The risk of postoperative complications is higher in stage I-III colorectal cancer patients with previous abdominal surgery: a propensity score matching analysis. *Clin. Transl. Oncol*. 2023;25(12):3471–3478. doi: 10.1007/s12094-023-03210-9
4. Ito T., Shintani Y., Fields L., Shiraishi M., Podaru M.N., Kainuma S., Yamashita K., Kobayashi K., Perretti M., Lewis-McDougall F., Suzuki K. Cell barrier function of resident peritoneal macrophages in postoperative adhesions. *Nat. Commun*. 2021;12(1):2232. doi: 10.1038/s41467-021-22536-y
5. Inal A., Saydam S. Effect of intraperitoneal and systemic sirolimus administration on postoperative peritoneal adhesions in rats. *Journal of Basic and Clinical Health Sciences*. 2021;5(3):195–200. doi: 10.30621/jbachs.977476
6. Haney A.F. Identification of macrophages at the site of peritoneal injury: evidence supporting a direct role for peritoneal macrophages in healing injured peritoneum. *Fertil. Steril*. 2000;73(5):988–995. doi: 10.1016/s0015-0282(00)00490-8
7. Sahputra R., Dehyong K., Woolf A.S., Mack M., Allen J.E., Rückerl D., Herrick S.E. Monocyte-derived peritoneal macrophages protect C57BL/6 mice against surgery-induced adhesions. *Front. Immunol*. 2022;13:1000491. doi: 10.3389/fimmu.2022.1000491
8. Скальский С., Соколова Т. Реактивность макрофагальной системы при спайкообразовании. *Врач*. 2018;29(5):81–83. doi: 10.29296/25877305-2018-05-19

Skalsky S., Sokolova T. Reactivity of the macrophage system in adhesion formation. *Vrach = The Doctor*. 2018;29(5):81–83. [In Russian]. doi: 10.29296/25877305-2018-05-19

9. Дремина Н.Н., Шурыгин М.Г., Чепурных Е.Е., Шурыгина И.А. Роль факторов роста при спаечном процессе в брюшной полости. *Acta Biomed. Sci.* 2019;4(5):98–103. doi: 10.29413/ABS.2019-4.5.16

Dremina N.N., Shurygin M.G., Chepurnykh E.E., Shurygina I.A. Role of growth factors in the adhesive process in the abdominal cavity. *Acta Biomed. Sci.* 2019; 4(5): 98–103. [In Russian]. doi: 10.29413/ABS.2019-4.5.16

10. Strizova Z., Benesova I., Bartolini R., Novy-sedlak R., Cecrdlova E., Foley L.K., Striz I. M1/M2 macrophages and their overlaps – myth or reality? *Clin. Sci. (Lond)*. 2023;137(15):1067–1093. doi: 10.1042/CS20220531

11. Федоров А.А., Ермак Н.А., Геращенко Т.С., Топольницкий Е.Б., Шефер Н.А., Родионов Е.О., Стахеева М.Н. Поляризация макрофагов: механизмы, маркеры и факторы индукции. *Сиб. онкол. ж.* 2022;21(4): 124–136. doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-4-124-136

Fedorov A.A., Ermak N.A., Gerashchenko T.S., Topolnitskiy E.B., Shefer N.A., Rodionov E.O., Stakheeva M.N. Polarization of macrophages: mechanisms, markers and factors of induction. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology*. 2022;21(4):124–136. [In Russian]. doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-4-124-136

12. Румянцев В.А., Шиманский Ш.Л., Гаспарян М.Г., Асаян А.Г., Рябиков М.Д., Моисеев Д.А., Юсупова Ю.И. Влияние биотехнологий репрограммирования макрофагов на инициированную воспалительную реакцию в пародонте мышей (экспериментальное исследование). *Вят. мед. вестн.* 2019;(2):56–60.

Rumyantsev V.A., Shimansky Sh.L., Gasparyan M.G., Asayan A.G., Ryabikov M.D., Moiseev D.A., Yusupova Yu.I. Influence of macrophage reprogramming biotechnology on the initiated inflammatory reaction in the periodont of mice (pilot study). *Vyatskiy meditsinskiy vestnik = Vyatka Medical Bulletin*. 2019;(2):56–60. [In Russian].

13. Румянцев В.А., Денис А.Г., Шиманский Ш.Л., Шестакова В.Г., Донсков С.А., Блинова А.В. Морфологические изменения в тканях пародонта под влиянием клинической методики репрограммирования макрофагов. *Голова и шея*. 2022;10(4):8–15 doi: 10.25792/HN.2022.10.4.8–15

Rumyantsev V.A., Denis A.G., Shimansky Sh.L., Shestakova V.G., Donskov S.A., Blinova A.V. Morphological changes in periodontal tissues under the influence of clinical methods of reprogramming macrophages. *Golova i sheya = Head and Neck*. 2022;10(4):8–15 [In Russian]. doi: 10.25792/HN.2022.10.4.8–15

14. Kishore A., Petrek M. Roles of macrophage polarization and macrophage-derived miRNAs in pulmonary fibrosis. *Front. Immunol.* 2021;12:678457. doi: 10.3389/fimmu.2021.678457

15. Lu Y., Wang Y., Wang Y., Wu Y., Huang Y., Liu X., Zhang S., Zhong S., Li Y., Li B., ... Zhou H. M1-like macrophages modulate fibrosis and inflammation of orbital fibroblasts in Graves' orbitopathy: Potential relevance to soluble interleukin-6 receptor. *Thyroid*. 2023;33(3):338–350. doi: 10.1089/thy.2022.0254

16. Карпов М.А., Шкурूपий В.А., Троицкий А.В. Исследование эффективности средства и способа профилактики спаек в брюшной полости крыс. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 2021;171(4):418–423. doi: 10.47056/0365-9615-2021-171-4-418-423

Karpov M.A., Shkurupiy V.A., Troitskii A.V. The study of efficiency of the approach to prevent the adhesions in the abdominal cavity of rats. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2021;171(4):416–420. doi: 10.1007/s10517-021-05240-1

17. Жарков А.С., Шкурूपий В.А., Глазев Д.Ю., Беляев В.Н., Фролов А.В. Способ получения окисленного декстрана. Пат. 2592617 РФ; опубл. 27.07.2016.

Zharkov A.S., Shkurupiy V.A., Glazev D.Yu., Belyaev V.N., Frolov A.V. Method for obtaining oxidized dextran. Patent 2592617 RF; published 27.07.2016. [In Russian].

18. Аюшинова Н.И., Шурыгина И.А., Григорьев Е.Г., Шурыгин М.Г. Моделирование спаечного процесса брюшной полости (обзор литературы). *Acta Biomed. Sci.* 2018,3(6):107–113. doi 10.29413/ABS.2018-3.6.15

Ayushinova N.I., Shurygina I.A., Grigoriev E.G., Shurygin M.G. Inducement of experimental abdominal adhesions (literature review). *Acta Biomedica Scientifica*. 2018;3(6):107–113. [In Russian]. doi 10.29413/ABS.2018-3.6.15

19. Lu X., Ding Y.J., Wang Y., Hong X.D., Fei Y.H.H., Si T.T., Wu J.F., Zhou Y., Chen A.F., Zhang X.D., Jin J. Macrophage M2 polarisation empowered reduction of abdominal adhesions via recombinant human type III collagen. *Surgical Practice*. 2024;28(4):209–215. doi: 10.1111/1744-1633.12714

20. Луцкий А.А., Жирков А.А., Лобзин Д.Ю., Рао М., Алексеева Л.А., Мейерер М., Лобзин Ю.В. Интерферон-γ: биологическая функция и значение для диагностики клеточного иммунного ответа. *Ж. инфектол.* 2015;7(4):10–22. doi: 10.22625/2072-6732-2015-7-4-10-22

Lutskii A.A., Zhirkov A.A., Lobzin D.Yu., Rao M., Alekseeva L.A., Maeurer M., Lobzin Yu.V. Interferon-γ: biological function and application for study of cellular immune response. *Zhurnal infektologii = Journal of Infectology*. 2015;7(4):10–22. [In Russian]. doi: 10.22625/2072-6732-2015-7-4-10-22

Сведения об авторах:

Карпов Михаил Александрович, к.м.н., ORCID: 0000-0002-8200-3998, e-mail: karpov-ma@mail.ru

Надеев Александр Петрович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-0400-1011, e-mail: nadeevngma@mail.ru

Шкурупий Вячеслав Алексеевич, д.м.н., проф., акад. РАН, ORCID: 0000-0002-5078-4216,
e-mail: sck@centercem.ru

Бгатова Наталия Петровна, д.б.н., проф., ORCID: 0000-0002-4507-093X, e-mail: nataliya.bgatova@yandex.ru

Басова Анастасия Витальевна, ORCID: 0009-0008-2032-4981, e-mail: basovvva@mail.ru

Волчек Мария Александровна, ORCID: 0009-0003-0740-1819, e-mail: maria.volcheck@icloud.com

Волчек Александр Викторович, ORCID: 0000-0003-4458-1188, e-mail: alexander@volcheck.ru

Information about the authors:

Mikhail A. Karpov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-8200-3998, e-mail: karpov-ma@mail.ru

Aleksandr P. Nadeev, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-0400-1011,
e-mail: nadeevngma@mail.ru

Vyacheslav A. Shkurupiy, doctor of medical sciences, professor, academician of the RAS, ORCID: 0000-0002-5078-4216, e-mail: sck@centercem.ru

Nataliya P. Bgatova, doctor of biological sciences, professor, ORCID: 0000-0002-4507-093X,
e-mail: nataliya.bgatova@yandex.ru

Anastasiya V. Basova, ORCID: 0009-0008-2032-4981, e-mail: basovvva@mail.ru

Mariya A. Volchek, ORCID: 0009-0003-0740-1819, e-mail: maria.volcheck@icloud.com

Aleksandr V. Volchek, ORCID: 0000-0003-4458-1188, e-mail: alexander@volcheck.ru

Поступила в редакцию 16.10.2024

После доработки 01.02.2025

После повторной доработки 31.03.2025

Принята к публикации 31.03.2025

Received 16.10.2024

Revision received 01.02.2025

Second revision received 31.03.2025

Accepted 31.03.2025

Влияние биотехнологических противолучевых препаратов на противоопухолевый эффект экспериментальной лучевой терапии

Е.В. Мурзина¹, Е.И. Федорос², Е.Д. Ермакова², Н.В. Аксенова¹, Е.В. Воробейчиков³,
А.С. Симбирцев⁴, Г.А. Софронов¹

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова Минобороны России
194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

²Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова
Минздрава России

197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

³ООО «Научно-производственная фирма «БИОС»

197101, г. Санкт-Петербург, ул. Кронверкская, 23, лит. А, пом. 219–220

⁴Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов
ФМБА России

197110, г. Санкт-Петербург, ул. Пудожская, 7

Резюме

Использование радиозащитных препаратов при лучевой терапии опухолей может способствовать снижению риска неблагоприятного влияния ионизирующего излучения на нормальные ткани и улучшить качество жизни пациентов. Однако существует обеспокоенность, что протекторное действие препаратов также будет направлено на опухолевые клетки и снизит эффективность противоопухолевой терапии. Целью работы явилось экспериментальное изучение возможности использования перспективных биотехнологических противолучевых препаратов для снижения нежелательных эффектов лучевой терапии опухолей. **Материал и методы.** Исследование выполнено на модели карциномы Эрлиха у мышей BALB/c с экспериментальным лучевым лечением в виде общего однократного рентгеновского облучения в дозе 4 Гр. Биотехнологические препараты, разработанные отечественными специалистами, вводили мышам на 12-е сутки после перевивки опухоли до облучения: хитин-глюкановый комплекс из гриба вешенка обыкновенная в дозе 500 мг/кг внутривентрально, деиммунизированный рекомбинантный флагеллин в дозе 1 мг/кг внутривентрально. Оценивали объем опухолевых узлов в разные сроки опыта, рассчитывали степень торможения роста опухоли, регистрировали распространение опухоли в близлежащие ткани. **Результаты и их обсуждение.** Исследованные препараты не вызывали стимуляцию опухолевого роста и не снижали торможение роста опухолевых узлов у облученных мышей. В отдельные сроки опыта у мышей с комбинированной терапией наблюдали тенденцию к увеличению эффективности экспериментальной лучевой терапии (на 4–6 %). При применении рекомбинантного флагеллина регистрировали уменьшение количества животных с тотальным распространением карциномы Эрлиха, а при использовании грибного хитин-глюканового комплекса – снижение величины интегрального балльного показателя диссеминации. **Заключение.** Результаты работы показали отсутствие негативного влияния хитин-глюканового комплекса из гриба вешенка обыкновенная и деиммунизированного рекомбинантного флагеллина на противоопухолевый эффект экспериментальной лучевой терапии, что подтверждает возможность их применения в качестве средств сопровождения радиотерапии опухолей.

Ключевые слова: экспериментальная лучевая терапия, карцинома Эрлиха, мыши BALB/c, бета-D-глюкан, вешенка обыкновенная, рекомбинантный флагеллин.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках участия Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова в Программе стратегического академического лидерства «Приоритет-2030».

Благодарности. Авторы благодарят сотрудников ООО «АТГ Сервис ГЕН» за предоставление для исследований рекомбинантного флагеллина.

Автор для переписки. Мурзина Е.В., e-mail: elenmurzina@mail.ru

Для цитирования. Мурзина Е.В., Федорос Е.И., Ермакова Е.Д., Аксенова Н.В., Воробейчиков Е.В., Симбирцев А.С., Софронов Г.А. Влияние биотехнологических противолучевых препаратов на противоопухолевый эффект экспериментальной лучевой терапии. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(2):102–112. doi: 10.18699/SSMJ20250211

The influence of the impact of biotechnological radioprotective drugs on the antitumor effect of experimental radiation therapy

E.V. Murzina¹, E.I. Fedoros², E.D. Ermakova², N.V. Aksenova¹, E.V. Vorobeychikov³, A.S. Simbirtsev⁴, G.A. Sofronov¹

¹ S.M. Kirov Military Medical Academy

194044, Saint-Petersburg, Akademika Lebedeva st., 6

² N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of Minzdrav of Russia

197758, Saint-Petersburg, vlg. Pesochny, Leningradskaya st., 68

³ LLC Scientific and production company "BIOS"

197101, Saint-Petersburg, Kronverkskaya st., 23, lit. A, rooms 219-220

⁴ State Research Institute of Highly Pure Biopreparations of FMBA of Russia

197110, Saint-Petersburg, Pudozhskaya st., 7

Abstract

Exposure to ionizing radiation during antitumor radiotherapy can cause undesirable side effects. This is damage to healthy tissues and organs. The use of radioprotective drugs can provide protection for normal cells, but there are risks of their negative impact on the antitumor effect of radiotherapy. The aim of the work is to study the possibility of using promising biotechnological radioprotective drugs to reduce the side effects of antitumor radiotherapy. **Material and methods.** The study was performed on model of Ehrlich's carcinoma in BALB/c mice with experimental radiation treatment (4 Gy X-ray). Biotechnological products, developed by Russian specialists, were administered to mice before irradiation on the 12th day after the tumor was transplanted. Chitin-glucan complex extracted from *Pleurotus ostreatus* was administered at a dose of 500 mg/kg intragastrically, recombinant flagellin at a dose of 1 mg/kg intraperitoneally. The volume of tumor nodules was assessed at different time points during the experiment, the degree of tumor growth inhibition was calculated, and the spread of the tumor into nearby tissues was recorded. **Results and discussion.** The absence of stimulation of tumor growth during the use of drugs has been established. The drugs did not reduce the inhibition of Ehrlich tumor growth in mice caused by experimental X-ray treatment. In some periods of the experiment, mice with combination therapy showed a tendency to increase the effectiveness of radiation treatment by 4–6 %. The use of recombinant flagellin led to a decrease in the number of animals with a total spread of Ehrlich's carcinoma. When using the mushroom chitin-glucan complex, there was a tendency to decrease the value of the integral dissemination score compared to control. **Conclusions.** It was shown that the chitin-glucan complex from the *Pleurotus ostreatus* and the deimmunized recombinant flagellin did not have a negative effect on the antitumor effect of radiation exposure. The possibility of their use as a means of accompanying radiotherapy of tumors has been experimentally confirmed.

Key words: experimental radiotherapy, Ehrlich carcinoma, BALB/c mice, beta-D-glucan, *Pleurotus ostreatus*, recombinant flagellin.

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

Financing. The work was carried out with the participation of the Military Medical Academy in the Strategic Academic Leadership Program "Priority 2030".

Acknowledgments. The authors thank ATG Service GEN LLC for providing recombinant flagellin.

Correspondence author. Murzina E.V., e-mail: elenmurzina@mail.ru

Citation. Murzina E.V., Fedoros E.I., Ermakova E.D., Aksenova N.V., Vorobeychikov E.V., Simbirtsev A.S., Sofronov G.A. The influence of the impact of biotechnological radioprotective drugs on the antitumor effect of experimental radiation therapy. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(2):102–112. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250211

Введение

Лучевая терапия является одним из ведущих методов противоопухолевой терапии, но, несмотря на постоянное усовершенствование технологии ее проведения, сохраняются риски воздействия ионизирующего излучения на здоровые клетки окружающих органов и тканей, что впоследствии может привести к ухудшению качества жизни пациентов [1–3]. С целью решения данной проблемы рассматривается применение препаратов с радиозащитными свойствами, однако серьезным ограничением практически всех известных противолучевых средств является низкое соотношение эффективности и переносимости. Так, радиопротектор амифостин, одобренный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) для медицинского применения в США и странах Западной Европы для снижения лучевого поражения нормальных тканей при радиотерапии опухолей головы и шеи, эффективен в дозах, приближающихся к максимально переносимым [4].

Для профилактики или минимизации нежелательных эффектов радиационного воздействия представляется перспективным использование радиопротекторов природного происхождения, из которых большим потенциалом обладают белки семейства флагеллинов и биоактивные полисахариды бета-D-глюканы. Флагеллины, основные структурные компоненты бактериальных жгутиков, являются и одними из ведущих антигенов для систем иммунитета животных и человека [5]. Наиболее успешным рекомбинантным препаратом, созданным на основе флагеллина, является CBLB502 (коммерческое название «энтолимод», Cleveland BioLabs, США), который может обеспечить высокую степень защиты нормальных клеток от лучевого поражения, что продемонстрировано в экспериментах на лабораторных мышах и приматах [6]. Серьезным ограничением широкого клинического применения энтолимода является его достаточно высокая иммуногенность, для преодоления которой в настоящее время проводится разработка молекул с делециями потенциально антигенных участков [7].

Физиологически активные бета-D-глюканы, содержащиеся в дрожжах, высших грибах, водорослях, некоторых растениях, оказывают в организме млекопитающих и человека многочисленные положительные эффекты и в настоящее время классифицируются как модификаторы биологических реакций [8]. Наряду с лечебными грибами, используемыми в традиционной восточной медицине (шиитаке, мукитаки, рейши и др.), в биологически активной форме бета-D-глюканы

содержатся и в некоторых грибах рода вешенка, в частности, вида вешенка обыкновенная (*Pleurotus ostreatus*), который относится к наиболее широко культивируемым пищевым грибам в мире [9]. Радиозащитное действие бета-D-глюканов естественного происхождения обеспечивается совокупностью антиоксидантных, иммуномодулирующих, гемопозэстимулирующих и противовоспалительных свойств [10].

Биоактивные соединения с радиозащитной активностью представляются перспективными препаратами для защиты здоровых тканей и органов при лучевой терапии злокачественных новообразований, однако существуют опасения, что включение их в протоколы лечения онкологических пациентов может привести к стимуляции роста опухоли или снизить радиочувствительность опухолевых клеток.

Цель работы – экспериментальное изучение возможности использования перспективных биотехнологических противолучевых препаратов для снижения нежелательных эффектов лучевой терапии опухолей.

Материал и методы

Исследование проведено с использованием экспериментальной модели карциномы Эрлиха у лабораторных мышей. Противоопухолевую лучевую терапию осуществляли общим облучением животных самостоятельно или в сочетании с профилактическим применением биотехнологических препаратов – рекомбинантного флагеллина или бета-D-глюкана. На протяжении всего эксперимента у животных регистрировали клинические проявления токсичности, смертность, продолжительность жизни, массу тела, объем опухолевых узлов; проводили макроскопическую оценку прорастания опухоли и диссеминации опухолевого процесса.

Эксперименты проводили с использованием 100 половозрелых мышей самцов линии BALB/c возрастом 3 мес., массой 18–22 г, полученных из питомника Филиал «Андреевка» Научного центра биомедицинских технологий ФМБА России (Московская область). Животных содержали по 10 особей в поликарбонатных клетках в стандартных условиях вивария при температуре $22 \pm 3^\circ \text{C}$, 30–70 % влажности воздуха, с 12-часовым циклом освещения (день/ночь). Мыши имели постоянный доступ к воде и пище, для кормления использовали полнорационный комбикорм. Все манипуляции осуществляли с соблюдением нормативных документов, регулирующих обращение с животными, используемыми в научных целях. Протокол доклинического исследования одобрен

на заседании Комитета по этике при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (протокол № 26/175 от 20.07.2023).

После 14-суточного карантина животные распределены по группам (по 20 особей в каждой): «К биол» – биологический контроль, «К Оп» – мыши с перевитыми опухолями без лечения, «К ЛЛ» – мыши с лучевым лечением опухоли без использования радиозащитных препаратов, «БГ» и «dFlic» – мыши с лучевым лечением опухоли и с введением бета-D-глюкана или рекомбинантного флагеллина соответственно. Основным критерием рандомизации животных служила масса тела, индивидуальное значение которой у мышей всех групп не отклонялось от среднего значения более чем на 10 %.

В работе использовали биотехнологические препараты, противолучевое действие которых продемонстрировано в ранее проведенных экспериментах [11, 12] – субстанцию глюооран, произведенную в ООО «Научно-производственная фирма «БИОС» (г. Санкт-Петербург), которая представляет собой хитин-глюкановый комплекс из пищевого гриба вешенка обыкновенная, содержащий бета-D-глюканы (БГ), и делетированный рекомбинантный флагеллин *Salmonella enterica* (dFlic), разработанный в ООО «АТГ Сервис ГЕН» (г. Санкт-Петербург) в форме раствора с содержанием белка 1,7 мг/мл. Препараты вводили экспериментальным животным однократно в профилактической схеме, за 15–30 мин до облучения: dFlic разводили до необходимой концентрации раствором 0,9%-го натрия хлорида и вводили внутрибрюшинно в дозе 1 мг/кг, БГ в дозе 500 мг/кг вводили внутривенно в виде водного раствора с помощью атравматичного желудочного зонда.

Для получения солидной опухоли мышам подкожно в область правого бедра вводили суспензию опухолевых клеток карциномы Эрлиха в количестве 10^6 клеток/мышь. Культура клеток получена из банка опухолевых клеток НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. Экспериментальное лучевое лечение моделировали однократным общим облучением мышей в дозе 4 Гр на 12 сут после перевивки опухоли, которое проводили с помощью рентгенотерапевтической установки «РУМ-17» при мощности дозы 0,328 Гр/мин в направлении «спина – грудь», с кожно-фокусным расстоянием 50 см; напряжение 180 кВт, сила тока 14 мА, фильтр 0,5 мм Cu + 1 мм Al. Для облучения мышей разных групп помещали по 15 особей в пластиковые контейнеры, которые фиксировали на вращающейся со скоростью 2 об/мин подставке для создания относительно равномерного

облучения. Животных групп «К биол» и «К Оп» подвергали «ложному» облучению, т.е. выдерживали в контейнерах на вращающейся подставке, но под выключенной анодной трубкой источника излучения.

Степень влияния препаратов и экспериментальной лучевой терапии на развитие опухолевого процесса оценивали по динамике размера опухолевого узла и степени торможения роста опухоли [13]. Размер опухоли определяли путем измерения длины и ширины два раза в неделю в течение 27 сут после перевивки опухоли и в день гибели (эвтаназии) животного. Объем опухоли (V , мм³) рассчитывали по формуле:

$$V = \frac{a \times b^2}{2},$$

где a и b – длина и ширина опухолевого узла, мм.

Для оценки противоопухолевого эффекта определяли торможение роста опухоли (ТРО, %) по формуле:

$$\text{ТРО} = \frac{V_1 - V_2}{V_1} \times 100,$$

где V_1 и V_2 – средний объем опухоли у животных сравниваемых групп.

В день гибели животного, а при выявлении видимых признаков интоксикации, вызванной опухолевым процессом – эвтаназии, выполняли полную некропсию с оценкой прорастания и диссеминации опухоли. Использовали балльную оценку распространения опухоли в близлежащие ткани: 1 балл – бедро, 2 балла – брюшная полость, 3 балла – малый таз, 4 балла – бедро и брюшная полость, 5 баллов – бедро и малый таз, 6 баллов – тотальное распространение.

Статистическую обработку данных проводили с использованием ПО GraphPad Prism 8 и Statistica 8. В зависимости от характера распределения данных использовали критерии Даннета или Краскелла – Уоллеса для множественных сравнений, Вилкоксона для межгрупповых сравнений и Манна – Уитни для оценки внутригрупповых различий; также был применен пошаговый дискриминантный анализ. Анализ выживаемости выполняли по методу Каплана – Майера с использованием логрангового критерия. Данные представлены в виде $M \pm \sigma$ (95%-й ДИ), где M – среднее значение показателя, σ – среднеквадратическое отклонение, 95%-й ДИ – 95%-й доверительный интервал, или Me [Q25; Q75], где Me – медиана, Q25 и Q75 – верхний и нижний квартили. Различия принимали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Данные о влиянии примененных методов терапии опухоли Эрлиха у мышей BALB/c на вы-

живаемость мышей представлены на рис. 1. У животных с карциномой Эрлиха без лечения средняя продолжительность жизни составила $34,0 \pm 6,75$ (95 % ДИ 30,8–37,2) сут, экспериментальное лучевое лечение, как в виде монотерапии, так и в комбинации с исследуемыми препаратами, способствовало незначительному ее повышению, хотя отличия не были статистически значимыми. Наибольшая продолжительность жизни зарегистрирована в группе животных, получивших лучевое лечение в комбинации с рекомбинантным флагеллином – $38,0 \pm 6,39$ (95 % ДИ 35–41) сут. В группах животных, получивших лучевую терапию самостоятельно или в сочетании с бета-D-глюканом, значения данного показателя составили $36,7 \pm 6,75$ (95 % ДИ 33,8–39,6) сут и $36,4 \pm 8,86$ (95 % ДИ 32,2–40,5) сут соответственно.

Масса тела животных группы биологического контроля («К биол») к завершению опыта, т.е. гибели всех животных с экспериментальной карциномой Эрлиха, увеличилась на 12 %, что соответствует нормальной возрастной динамике данного показателя (табл. 1). На изменение массы тела мышей с перевитыми опухолями одновременно оказывало влияние несколько факторов: развитие опухоли и ее токсическое действие, смертность ослабленных животных и мышей с массивными опухолями, воздействие рентгеновского излучения, использование препаратов. Как видно из данных, приведенных в табл. 1, масса животных с опухолью без сопутствующей терапии постоянно возрастала, на 27-е сутки после перевивки значительно превышая величину данного показателя у интактных мышей, что обусловлено увеличением массы опухоли – к 31-м суткам опыта теоретическая масса опухоли достигала 3–3,5 г. Во всех группах с экспериментальным лучевым лечением после общего рентгеновского облучения в дозе 4 Гр регистрировали снижение массы тела мышей по сравнению с интактными животными и с мас-

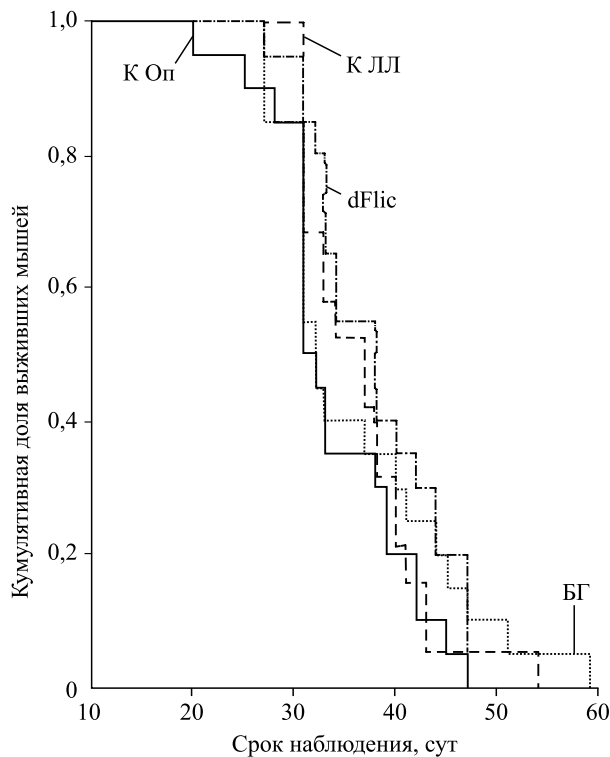


Рис. 1. Выживаемость мышей линии BALB/c с перевитой карциномой Эрлиха

Fig. 1. Survival rate of BALB/c mice with Ehrlich's carcinoma

сой животных в группе «К Оп». Существенных отличий в характере и выраженности изменений массы тела у животных на фоне применения биотехнологических препаратов не выявлено.

На рис. 2 отражена динамика роста опухолевых узлов у мышей разных групп, демонстрирующая умеренное противоопухолевое действие рентгеновского излучения на 15-е сутки после облучения (27-е сутки после перевивки) и в терминальной фазе эксперимента, в данные сроки регистрировали значимое уменьшение размера опухо-

Таблица 1. Динамика массы тела мышей линии BALB/c группы контроля и с перевитой карциномой Эрлиха

Table 1. Dynamics of body weight of control BALB/c mice and mice with Ehrlich's carcinoma

Неделя опыта	Срок после перевивки/ облучения, сут	Масса тела, г				
		К биол	К Оп	К ЛЛ	dFlic	БГ
0	–1/–13	$23,9 \pm 1,29$	$24,8 \pm 0,95$	$24,5 \pm 1,36$	$24,7 \pm 0,98$	$24,6 \pm 1,33$
1	6/–6	$24,9 \pm 1,09$	$25,5 \pm 1,5$	$25,1 \pm 1,76$	$24,1 \pm 0,93^*$	$26,4 \pm 1,49^{\#,\wedge}$
2	13/1	$24,8 \pm 1,24$	$24,8 \pm 1,24$	$23,9 \pm 1,61$	$25,1 \pm 1,12^{\wedge}$	$23,2 \pm 1,1^{\#,\#}$
3	20/8	$25,1 \pm 1,43$	$24,9 \pm 1,29$	$23,2 \pm 1,36^{*,\#}$	$22,2 \pm 1,05^{*,\#}$	$23,3 \pm 1,08^{*,\#}$
4	27/15	$25,2 \pm 1,52$	$26,3 \pm 1,96^{\#}$	$24,1 \pm 1,39^*$	$23,3 \pm 1,34^{*,\#}$	$24,6 \pm 1,56^*$
5	34/22	$26,2 \pm 1,52$	$26,7 \pm 2,22$	$24,8 \pm 1,87^*$	$23,7 \pm 0,91^{*,\#}$	$24,8 \pm 1,64^*$

Примечание. Обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей: * – группы «К Оп», # – группы «К биол», ^ – группы «К ЛЛ».

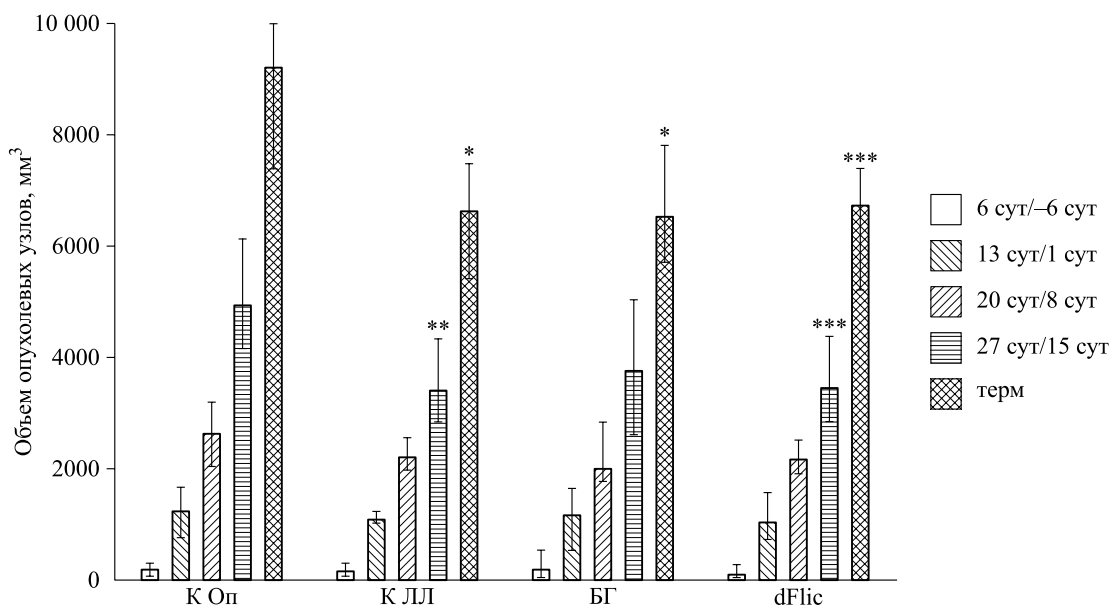


Рис. 2. Изменение объема опухолевых узлов у мышей линии BALB/c группы контроля и с перевитой карциномой Эрлиха; сроки наблюдения – сутки после перевивки опухоли Эрлиха / сутки после облучения, «Терм» – день гибели (эвтаназии) животного; обозначены статистически значимые отличия от соответствующих показателей группы «К Оп»: * – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$, *** – при $p < 0,001$

Fig. 2. Tumor volume in control BALB/c mice and mice with Ehrlich's carcinoma; observation periods – days after Ehrlich tumor transplantation / days after irradiation, "Term" – day of death (euthanasia) of the animal; statistically significant differences from the corresponding indicators of the "K On" group are indicated: * – at $p < 0.05$, ** – at $p < 0.01$, *** – at $p < 0.001$

левых узлов в сравнении с показателем у животных без лечения (группа «К Оп») ($p = 0,005$ и $p = 0,018$ соответственно). На 27-е сутки опухолевого роста также выявлены различия с группой «К Оп» при профилактическом применении рекомбинантного флагеллина. В группе животных, облученных на фоне введения бета-D-глюкана, уменьшение роста опухоли наблюдали на 24-е сутки после перевивки (12-е сутки после облучения), составившее в среднем 25 % от значения в группе «К Оп»: при лучевом лечении с применением бета-D-глюкана объем опухолевых узлов составил $2,72 (2,41; 3,68) \times 10^3 \text{ мм}^3$, у мышей без лечения – $4,05 (3,04; 4,54) \times 10^3 \text{ мм}^3$, $p = 0,017$ (данные на рис. 2 не представлены). В

день гибели животных отличия с группой «К Оп» при всех вариантах проведенного лечения были наиболее очевидными, в то время как объем опухолевых узлов у облученных мышей с применением радиозащитных препаратов или без фармакологической защиты был сопоставим на всех сроках наблюдения.

Использованный вариант лучевого воздействия – однократное общее рентгеновское облучение в дозе 4 Гр – обеспечил умеренное торможение роста экспериментальной опухоли Эрлиха (табл. 2). Так, начиная с 5-х суток после облучения индекс ТРО составлял 20–23 %, и на 15-е сутки по величине данного показателя группа «К ЛЛ»

Таблица 2. ТРО у мышей линии BALB/c с перевитой карциномой Эрлиха

Table 2. Inhibition of tumor growth in BALB/c mice with Ehrlich carcinoma

Группа 2	Группа 1	Индекс ТРО, %, на срок после перевивки / после облучения, сут				
		13/1	17/5	20/8	24/12	27/15
К Оп	К ЛЛ	–2,90	–25,09	–29,11	–27,64	–41,62
К ЛЛ	К Оп	2,81	20,06	22,55	21,66	29,39
dFlic	К Оп	5,06	25,43	12,68	25,26	26,31
	К ЛЛ	2,31	6,72	–12,74	4,60	–4,36
БГ	К Оп	6,76	25,10	19,52	24,83	21,47
	К ЛЛ	4,06	6,31	–3,91	4,06	–11,21

статистически значимо отличалась от группы «К Оп» (на 30 %). Используемая дополнительная терапия не оказала существенного влияния на эффективность лучевого лечения, однако наблюдалась тенденция к ее повышению.

Результаты дискриминантного анализа с использованием двух переменных – массы тела мышей и объема опухолевых узлов, показывают дифференцировку группы животных с опухолями без лечения от всех групп мышей с лучевым лечением (рис. 3). Графическое представление в координатах дискриминантных функций свидетельствует о снижении массы тела мышей в контрольной группе, учитываемой во взаимосвязи с массой развившейся опухоли, что иллюстрируется смещением облака рассеивания в отрицательную область. При этом области распределения анализируемых параметров у мышей, облученных без фармакологической коррекции или с применением обоих препаратов, отличались существенно.

Результаты оценки прорастания перевиваемой опухоли Эрлиха в близлежащие ткани экспериментальных животных всех групп представлены на рис. 4. В контрольной группе с облучением наблюдали снижение частоты случаев тотального распространения опухолевых клеток в 2 раза по сравнению с контрольной группой без облучения.

При введении субстанции бета-D-глюкана уменьшение тотальной диссеминации находилось на уровне показателя контрольной группы с облучением, у 50 % животных новообразование локализовалось в месте введения опухолевых клеток без распространения в окружающие ткани. При профилактическом применении рекомбинантного флагеллина регистрировали снижение повсеместного распространения в 8 раз по сравнению с контрольной группой без облучения и в 5 раз – по сравнению с контрольной группой с облучением; у 65 % мышей рост опухоли затрагивал области бедра и малого таза. Использование балльной оценки показало, что общее облучение в дозе 4 Гр мышей с опухолью способствовало снижению степени ее диссеминации с 4,35 в группе мышей с карциномой без лучевого лечения до 3,95. Применение рекомбинантного флагеллина практически не влияло на величину данного интегрального показателя, составившего 3,85, тогда как при использовании бета-D-глюкана наблюдалось его уменьшение до 3,2.

В целом результаты работы показали, что применение радиозащитных препаратов не только не ослабляло эффективность экспериментального лучевого лечения, но в отдельные сроки наблюдения обеспечивало некоторые преимущества в виде дополнительного ТРО в течение двух недель

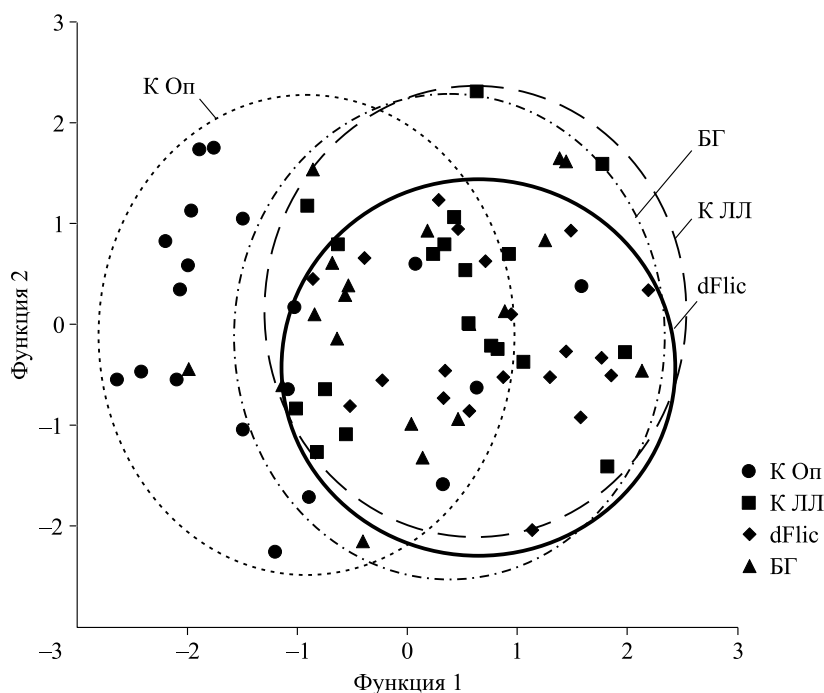


Рис. 3. Разделение групп мышей с карциномой Эрлиха на 15-е сутки после общего облучения в дозе 4 Гр по результатам дискриминантного анализа

Fig. 3. Grouping of mice with Ehrlich's carcinoma on day 15 after 4 Gy total body irradiation (the results of the discriminant analysis)

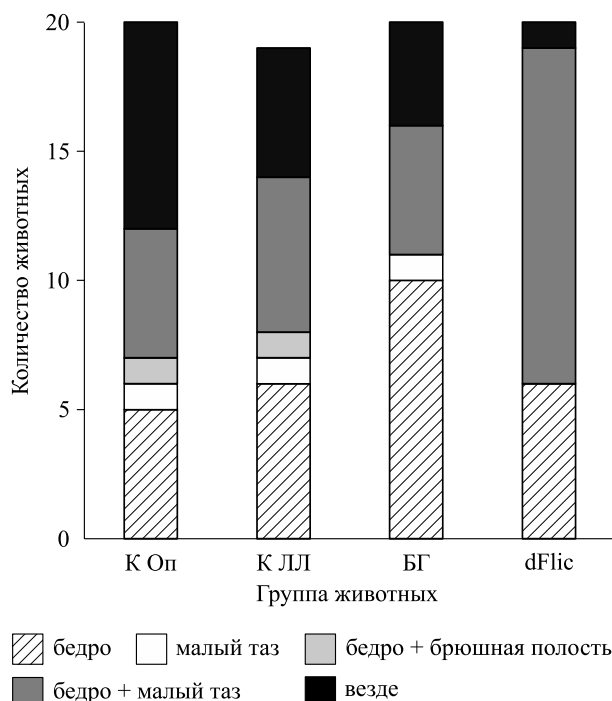


Рис. 4. Результаты оценки прорастания опухоли у мышей линии BALB/c с перевитой карциномой Эрлиха

Fig. 4. Evaluation of Ehrlich tumor germination in BALB/c mice

после облучения и/или уменьшения распространения опухолевых клеток из первичного очага в другие ткани, однако данный эффект требует дальнейшего подтверждения и более детального изучения.

Разнонаправленное влияние противолучевых препаратов в условиях радиационного воздействия на здоровые ткани, обладающие высокой скоростью клеточной пролиферации (костный мозг, ЖКТ, репродуктивные органы и др.), или ткани неоплазии, сопоставимые по скорости пролиферации, является, казалось бы, парадоксальным явлением, однако находит подтверждение в работах ряда исследователей. Так, в экспериментах на мышах показано, что радиопротектор амифостин избирательно защищал от радиационного поражения нормальные гепатоциты, в то время как клетки гепатомы HepG2 становились более чувствительными к лучевой терапии, при этом степень защиты коррелировала с уровнем экспрессии индуцируемого гипоксией фактора HIF-1 α [14]. Ученые-радиобиологи под руководством Л.М. Рождественского показали, что применение радиомодификатора и иммуномодулятора беталейкина – отечественного рекомбинантного препарата ИЛ-1 β человека – на фоне локально-

го рентгеновского облучения в дозе 20 Гр перевивной карциномы Льюис у мышей C57Bl/6 с не ухудшало результатов лучевой терапии во всех вариантах проведения экспериментов. Кроме того, зарегистрированы отдельные эпизоды удлинения продолжительности стадии задержки роста опухоли и тенденция к замедлению скорости развития опухолевого процесса [15].

В исследованиях М.В. Филимоновой и соавт. проведено экспериментальное сравнение радиомодифицирующего действия производного изотиомочевина INOS1 при местном лучевом лечении перевиваемой карциномы Эрлиха у мышей в отношении опухоли или клеток нормального эпителия кожи. Лучевое лечение осуществляли в двух режимах – однократно в дозе 30 Гр или двумя фракциями по 20 Гр каждая, INOS1 вводили перед сеансом облучения. При применении INOS1 регистрировали снижение тяжести острой лучевой реакции кожи, что подтверждало его радиозащитное действие, вместе с тем влияния данного соединения на радиочувствительность карциномы Эрлиха практически не наблюдали [16]. Изучение *in vitro* радиозащитного и радиосенсибилизирующего действия нейтрального водорастворимого бета-D-глюкана ламинара из бурой водоросли *Dictyota dichotoma* и его сульфатированного производного показало, что оба полисахарида защищают нормальные клетки эпидермиса от лучевого поражения, при этом сульфатированный ламинаран также повышал чувствительность клеток меланомы к рентгеновскому излучению, что способствовало значительному подавлению пролиферации опухолевых клеток, их колониеобразованию и миграции [17].

Продemonстрировано прямое цитотоксическое действие полисахаридных комплексов из лекарственных грибов, в том числе из вешенки обыкновенной, на опухолевые клетки, что свидетельствует о потенциале данной биологически активной субстанции в качестве противоопухолевого средства широкого спектра действия. В частности, оценка цитотоксичности селеносодержащего полисахаридного комплекса из гриба *P. ostreatus* (Se-POP-21) в отношении опухолевых и нормальных клеток разных линий выявила дозозависимое снижение выживаемости клеток всех опухолевых культур (HepG2, MCF-7, SKOV3, HeLa и PC-3): применение Se-POP-21 в концентрации 600 мкг/мл подавляло их рост на 41–53 % и ингибировало миграцию раковых клеток. Значимого влияния на рост нормальных клеток всех линий (L02, MCF-10A и IOSE) не наблюдалось. Потенциальный противоопухолевый механизм Se-POP-21 заключается в изменении соотношения про- и противоапоптотических

белков Вах/Bcl-2 и блокировании эпителиально-мезенхимального перехода в клетках, который считается одним из ранних процессов, приводящих к диссеминации опухоли [18]. Данные, полученные *in vivo* на мышинной модели саркомы мягких тканей, подтвердили противоопухолевую активность полисахаридного комплекса из гриба *P. ostreatus* после 10-кратного введения, начиная с первых суток после перевивки опухоли. На 21-е сутки после трансплантации опухолевых клеток S-180 в количестве 5×10^6 клеток/мышь зарегистрировано уменьшение объема опухоли на 74,1, 75,5 и 53,7 % соответственно в зависимости от дозы грибного экстракта – 10, 30 и 50 мг/кг [19].

Сопровождение лучевой терапии – основное направление разработки флагеллин-содержащих препаратов второго поколения. В настоящее время в мире создано и изучается несколько производных энтолимода, обладающих сниженной иммуногенностью в результате генно-инженерной перестройки молекулы, наиболее перспективными из них являются KMRC011, разработанный корейскими учеными (Kangwon National University и Korea Institute of Industrial Technology), прошедший цикл доклинических исследований радиозащитного действия на разных видах животных и клиническую оценку безопасности [20], и GP532, для разработки которого с целью обеспечения возможности применения нескольких доз использован структурно-ориентированный реинжиниринг [7].

В нашей работе использован вариант флагеллин-содержащего рекомбинантного белка, сконструированного отечественными учеными с помощью оригинального технологического решения, которое позволило получить новое производное рекомбинантного флагеллина, лишенного антигенных свойств.

Учитывая, что лучевое лечение опухолей нередко сочетается с химиотерапией, а также схожесть клинического течения и патогенеза острого цитотоксического синдрома с костномозговой формой острой лучевой болезни [21], можно предположить, что исследованные биотехнологические препараты могут быть успешно применены для снижения нежелательных эффектов противоопухолевых химиотерапевтических средств.

Заключение

Применение хитин-глюканового комплекса из вешенки обыкновенной, содержащего бета-D-глюканы, или нового варианта deletированного рекомбинантного флагеллина в профилактической схеме до общего облучения в дозе 4 Гр мышей BALB/c не приводило к стимуляции

опухолевого роста, не ухудшало общего состояния животных и не снижало продолжительность жизни животных с перевитой карциномой Эрлиха. Данные по оценке торможения роста опухолевых узлов у облученных мышей показали умеренную противоопухолевую эффективность использованного варианта лучевого лечения на 12-е сутки после трансплантации опухолевых клеток; при применении обоих препаратов в отдельные сроки опыта наблюдали слабо выраженную транзиторную тенденцию к увеличению эффективности радиотерапии на 4–6 %. Экспериментальное лучевое воздействие способствовало снижению степени распространения опухолевого процесса по сравнению с необлученными мышами, при этом профилактическое использование рекомбинантного флагеллина и бета-D-глюкана приводило к незначительной положительной модификации лучевых эффектов, препятствуя прорастанию опухоли в близлежащие органы и ткани животных.

Таким образом, изучение действия рентгеновского излучения в сочетании с хитин-глюкановым комплексом из гриба вешенка обыкновенная (субстанция глюооран) или рекомбинантным флагеллином показало отсутствие негативного влияния перспективных биотехнологических противолучевых препаратов, разработанных отечественными специалистами, на противоопухолевый эффект радиационного воздействия и подтверждает возможность их применения в качестве средств сопровождения лучевой терапии опухолей.

Список литературы / References

1. Легеза В.И., Драчев И.С., Чепур С.В. Осложнения лучевой противоопухолевой терапии (клиника, патогенез, профилактика, лечение). СПб.: СпецЛит, 2022. 207 с.
2. Legeza V.I., Drachev I.S., Chepur S.V. Complications of radiation antitumor therapy (clinical presentation, pathogenesis, prevention, treatment). Saint-Petersburg: SpetsLit, 2022. 207 p. [In Russian].
3. de Ruyscher D., Niedermann G., Burnet N.G., Siva S., Lee A.W.M., Hegi-Johnson F. Radiotherapy toxicity. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 2019;5(1):13. doi: 10.1038/s41572-019-0064-5
4. Patyar R.R., Patyar S. Role of drugs in the prevention and amelioration of radiation induced toxic effects. *Eur. J. Pharmacol.* 2018;819:207–216. doi: 10.1016/j.ejphar.2017.12.011
5. Singh V.K., Seed T.M. The efficacy and safety of amifostine for the acute radiation syndrome. *Expert Opin. Drug Saf.* 2019;18(11):1077–1090. doi: 10.1080/14740338.2019.1666104

5. Lu Y., Swartz J.R. Functional properties of Flagellin as a stimulator of innate immunity. *Sci. Rep.* 2016;12(6):18379. doi: 10.1038/srep18379
6. Singh V.K., Seed T.M. Entolimod as a radiation countermeasure for acute radiation syndrome. *Drug Discov. Today.* 2021;26(1):17–30. doi: 10.1016/j.drudis.2020.10.003
7. Mett V., Kurnasov O.V., Bepalov I.A., Molodtsov I., Brackett C.M., Burdelya L.G., Purmal A.A., Gleiberman A.S., Toshkov I.A., Burkhart C.A., ... Osterman A.L. A deimmunized and pharmacologically optimized Toll-like receptor 5 agonist for therapeutic applications. *Commun. Biol.* 2021;4(1):466. doi: 10.1038/s42003-021-01978-6
8. Chugh R.M., Mittal P., Мр N., Arora T., Bhat-tacharya T., Chopra H., Cavalu S., Gautam R.K. Fungal mushrooms: a natural compound with therapeutic applications. *Front. Pharmacol.* 2022;13:925387. doi: 10.3389/fphar.2022.925387
9. Sharma A., Sharma A., Tripathi A. Biological activities of *Pleurotus* spp. polysaccharides: A review. *J. Food Biochem.* 2021;45(6):13748. doi: 10.1111/jfbc.13748
10. Wang W., Xue C., Mao X. Radioprotective effects and mechanisms of animal, plant and microbial polysaccharides. *Int. J. Biol. Macromol.* 2020;153:373–384. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.02.203
11. Мурзина Е.В., Софронов Г.А., Аксенова Н.В., Веселова О.М., Гребенюк А.Н., Духовлинов И.В., Орлов А.И. Экспериментальная оценка противолучевой эффективности рекомбинантного флагеллина. *Вестн. Рос. воен.-мед. акад.* 2017;(3):122–128. doi: 10.17816/brmma623038
12. Мурзина Е.В., Софронов Г.А., Симбирцев А.С., Аксенова Н.В., Загородников Г.Г., Веселова О.М., Жирнова Н.А., Дмитриева Е.В., Климов Н.А., Воробейчиков Е.В. Влияние бета-D-глюкана на выживаемость и гемопоэтические показатели мышей после воздействия рентгеновского излучения. *Мед. акад. ж.* 2023;23(1):53–66. doi: 10.17816/MAJ114742
13. Мурзина Е.В., Софронов Г.А., Симбирцев А.С., Аксенова Н.В., Загородников Г.Г., Веселова О.М., Жирнова Н.А., Дмитриева Е.В., Климов Н.А., Воробейчиков Е.В. Impact of beta-D-glucan on survival and hematopoietic parameters of mice after exposure to X-rays. *Meditinskiy akademicheskij zhurnal = Medical Academic Journal.* 2023;23(1): 53–66. [In Russian]. doi: 10.17816/MAJ114742
14. Вершинина С.Ф., Стуков А.Н. Справочник по экспериментальной терапии опухолей. СПб.: Репринт, 2008. 36 с.
15. Vershinina S.F., Stukov A.N. Handbook of Experimental Tumor Therapy. Saint-Petersburg: Reprint, 2008. 36 p. [In Russian].
16. Koukourakis M.I., Giatromanolaki A., Zois C.E., Kalamida D., Pouliliou S., Karagounis I.V., Yeh T.L., Abboud M.I., Claridge T.D., Schofield C.J., ... Harris A.L. Normal tissue radioprotection by amifostine via Warburg-type effects. *Sci. Rep.* 2016;6:30986. doi: 10.1038/srep30986
17. Рождественский Л.М., Липенгольц А.А., Лисина Н.И., Романова К.Ю. Оценка влияния радиомодификатора беталейкина на рост облученной перевивной карциномы Льюиса у мышей. *Радиац. биол. Радиоэкол.* 2021;61(6):625–631. doi: 10.31857/S0869803121060096
18. Rozhdestvensky L.M., Lipengolts A.A., Lisina N.I., Romanova K.Yu. Evaluation of radiomodifier beta-leukine influence on exposed Lewis carcinoma growth in mice. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya = Radiation Biology. Radioecology.* 2021;61(6):625–631. [In Russian]. doi: 10.31857/S0869803121060096
19. Филимонова М.В., Самсонова А.С., Корнеева Т.С., Шевченко Л.И., Филимонов А.С. Исследование способности нового ингибитора синтаз оксида азота INOS1 селективно защищать нормальные ткани на модели лучевой терапии карциномы Эрлиха. *Радиация и риск.* 2017;27(2):37–45. doi: 10.21870/0131-3878-2018-27-2-37-45
20. Filimonova M.V., Samsonova A.S., Korneeva T.S., Shevchenko L.I., Filimonov A.S. Study of the ability of a new nitric oxide synthase inhibitor INOS1 to selectively protect the normal tissue in the Ehrlich carcinoma radiotherapy model. *Radiatsiya i risk = Radiation and Risk.* 2017;27(2):37–45. [In Russian]. doi: 10.21870/0131-3878-2018-27-2-37-45
21. Malyarenko O.S., Usoltseva R.V., Zvyagintseva T.N., Ermakova S.P. Laminaran from brown alga *Dictyota dichotoma* and its sulfated derivative as radioprotectors and radiosensitizers in melanoma therapy. *Carbohydr. Polym.* 2019;206:539–547. doi: 10.1016/j.carbpol.2018.11.008
22. Zhang Z., Zhang Y., Liu H., Wang J., Wang D., Deng Z., Li T., He Y., Yang Y., Zhong S. A water-soluble selenium-enriched polysaccharide produced by *Pleurotus ostreatus*: Purification, characterization, antioxidant and antitumor activities in vitro. *Int. J. Biol. Macromol.* 2021;168:356–370. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.12.070
23. Wisbeck E., Facchini J.M., Alves E.P., Silveira M.L., Gern R.M., Ninow J.L., Furlan S.A. A polysaccharide fraction extracted from *Pleurotus ostreatus* mycelial biomass inhibit Sarcoma 180 tumor. *An. Acad. Bras. Cienc.* 2017;89(3 Suppl):2013–2020. doi: 10.1590/0001-3765201720150635

20. Yang E., Choi H., Park J.S., Noh Y.W., Choi C.M., Lee W.J., Ko J.W., Kim J. A first-in-human study of KMRC011, a potential treatment for acute radiation syndrome, to explore tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. *Clin. Transl. Sci.* 2021;14(6):2161–2170. doi: 10.1111/cts.13073

21. Кокая Г.Н., Кокая А.А., Зацепин В.В., Мухина И.В., Мавренков Э.М. Особенности течения костномозговой формы острой лучевой болезни и острого цитотоксического синдрома у мышей. *Соврем. наука: актуал. пробл. теории и*

практ. Сер. Естеств. и техн. науки. 2023;(4):14–22. doi: 10.37882/2223–2966.2023.04.17

Kokaya G.N., Kokaya A.A., Zatsepin V.V., Mukhina I.V., Mavrenkov E.M. Features of the course of the bone marrow form of acute radiation sickness and acute cytotoxic syndrome in mice. *Sovremennaya nauka: aktual'nyye problemy teorii i praktiki. Seriya: Yestestvennyye i tekhnicheskiye nauki = Modern Science: Topical Problems of Theory and Practice. Series: Natural and Technical Sciences.* 2023;(4):14–22. [In Russian]. doi: 10.37882/2223–2966.2023.04.17

Сведения об авторах:

Мурзина Елена Викторовна, к.б.н., ORCID: 0000-0001-7052-3665, e-mail: elenmurzina@mail.ru

Федорос Елена Ивановна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-2426-9843, e-mail: elenafedoros@gmail.com

Ермакова Елена Дмитриевна, ORCID: 0000-0003-0259-2567, e-mail: helenermakova@mail.ru

Аксенова Наталия Владимировна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-5645-7072, e-mail: nataaks@mail.ru

Воробейчиков Евгений Владимирович, к.м.н., e-mail: evorobeychikov@gmail.com

Симбирцев Андрей Семенович, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, ORCID: 0000-0002-8228-4240, e-mail: simbas@mail.ru

Софронов Генрих Александрович, д.м.н., проф., акад. РАН, ORCID: 0000-0002-8587-1328, e-mail: gasofronov@mail.ru

Information about the authors:

Elena V. Murzina, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0001-7052-3665, e-mail: elenmurzina@mail.ru

Elena I. Fedoros, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-2426-9843, e-mail: elenafedoros@gmail.com

Elena D. Ermakova, ORCID: 0000-0003-0259-2567, e-mail: helenermakova@mail.ru

Natalia V. Aksenova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-5645-7072, e-mail: nataaks@mail.ru

Evgeniy V. Vorobeychikov, candidate of medical sciences, e-mail: evorobeychikov@gmail.com

Andrei S. Simbirtsev, doctor of medical sciences, professor, corresponding member of the RAS, ORCID: 0000-0002-8228-4240, e-mail: simbas@mail.ru

Genrikh A. Sofronov, doctor of medical sciences, professor, academician of the RAS, ORCID: 0000-0002-8587-1328, e-mail: gasofronov@mail.ru

Поступила в редакцию 07.11.2024

После доработки 01.12.2024

Принята к публикации 11.02.2025

Received 07.11.2024

Revision received 01.12.2024

Accepted 11.02.2025

Изучение зависимости «доза – ответ» при моделировании острого токсического гепатита *in vivo* как основа для поиска новых коррекционных стратегий

Ю.В. Рябова¹, Д.О. Каримов^{1,2}, Э.Ф. Репина¹, Т.Г. Якупова¹, Н.Ю. Хуснутдинова¹, Д.А. Смолянкин¹

¹ Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека
450106, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, 94

² Национальный НИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко
105064, г. Москва, ул. Воронцово поле, 12/1

Резюме

Воздействие химических веществ остается приоритетным фактором риска для здоровья работающего населения в химической, нефтехимической и химико-фармацевтической промышленности. Печень, основной орган детоксикации, служит мишенью для многих химических агентов, что обуславливает необходимость углубленного изучения патогенетических механизмов ее поражения. Понимание временной динамики изменений различных маркеров позволит точнее определять стадию заболевания, прогнозировать его дальнейшее течение и сформировать тактику медикаментозной коррекции. Цель исследования – изучить динамику изменений биохимических и молекулярно-генетических маркеров повреждения при моделировании острого токсического гепатита на разном уровне токсического воздействия. **Материал и методы.** Острый токсический гепатит моделировали *in vivo* у аутбредных самцов крыс возрастом 12–14 недель и массой 200–220 г с помощью тетрахлорметана. По завершении 24- и 72-часового воздействия оценивали изменение активности основных «печеночных» ферментов и экспрессии генов, связанных с антиоксидантной защитой, системой глутатиона, регуляцией апоптоза и клеточной гибели. **Результаты и их обсуждение.** В первые 24 ч воздействия тетрахлорметана наблюдалось статистически значимое повышение активности АлАТ и АсАТ, а также, в меньшей степени, лактатдегидрогеназы и щелочной фосфатазы. Через 72 ч изменения биохимических маркеров стали более выраженными. Экспрессия анализируемых генов изменялась неоднозначно. В дозо-ответной зависимости имелись различия между 24- и 72-часовыми периодами, с более крутым наклоном кривых в первые 24 ч для ряда биомаркеров. **Заключение.** Полученные в настоящем исследовании данные могут стать потенциальной основой для разработки тактики медикаментозной коррекции токсических повреждений печени.

Ключевые слова: зависимость «доза–ответ», моделирование *in vivo*, гепатит, токсичность, экспрессия генов, биохимические маркеры.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках отраслевой научно-исследовательской программы Роспотребнадзора на 2021–2025 гг. п. 6.1.8, № гос. регистрации 121062100058-8.

Автор для переписки. Рябова Ю.В., e-mail: ryabovaiuvl@gmail.com

Для цитирования. Рябова Ю.В., Каримов Д.О., Репина Э.Ф., Якупова Т.Г., Хуснутдинова Н.Ю., Смолянкин Д.А. Изучение зависимости «доза – ответ» при моделировании острого токсического гепатита *in vivo* как основа для поиска новых коррекционных стратегий. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(2):113–123. doi: 10.18699/SSMJ20250212

Dose–response relationship in the modeling acute toxic hepatitis *in vivo* as a basis for identifying new correction strategies

Yu.V. Ryabova¹, D.O. Karimov^{1,2}, E.F. Repina¹, T.G. Yakupova¹, N.Yu. Khusnutdinova¹, D.A. Smolyankin¹

¹ Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology
450106, Ufa, Stepana Kuvykina st., 94

² National Research Institute of Public Health named after N.A. Semashko
105064, Moscow, Vorontsovo Pole st., 12/1

Abstract

The exposure to chemical substances remains a priority risk factor for the health of the working population in the chemical, petrochemical, and pharmaceutical industries. The liver, as the primary organ of detoxification, is a primary target for many chemical agents, highlighting the necessity for in-depth studies of the pathogenetic mechanisms underlying its toxic damage. Understanding the temporal dynamics of changes in molecular-genetic and biochemical markers will enable more accurate determination of disease stages, prediction of disease progression, and formulation of pharmacological correction strategies. The aim of this study is to investigate the dynamics of changes in biochemical and molecular-genetic markers of damage when modeling acute toxic hepatitis at varying levels of toxic exposure. **Material and methods.** This work is based on data obtained from an experimental *in vivo* study, during which acute toxic hepatitis was modeled in outbred male rats aged 12–14 weeks and weighing 200–220 g using carbon tetrachloride, a widely used hepatotoxic agent in research settings. After 24 and 72 h of exposure, we assessed changes in the activity of key “liver” enzymes and in the expression of genes associated with antioxidant defense, the glutathione system, apoptosis regulation, and cell death. **Results and discussion.** In the first 24 h of carbon tetrachloride exposure, there was a statistically significant increase in alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase activity, as well as a lesser extent increase in lactate dehydrogenase and alkaline phosphatase activity. After 72 h, changes in biochemical markers became more pronounced. The expression of studied genes changed ambiguously. In the dose-response relationship, differences were observed between the 24- and 72-hour periods, with steeper slopes for several biomarkers during the first 24 h. **Conclusions.** The data obtained in this study may contribute to and serve as a potential basis for developing strategies for pharmacological correction of toxic liver damage.

Key words: dose–response relationship, *in vivo* modeling, hepatitis, toxicity, gene expression, biochemical markers.

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

Financing. The work was carried out within the framework of Rospotrebnadzor industry research program for 2021–2025. Item 6.1.8, state registration number 121062100058-8.

Correspondence author. Ryabova Yu.V., e-mail: ryabovaiuvl@gmail.com

Citation. Ryabova Yu.V., Karimov D.O., Repina E.F., Yakupova T.G., Khusnutdinova N.Yu., Smolyankin D.A. Dose–response relationship in the modeling acute toxic hepatitis *in vivo* as a basis for identifying new correction strategies. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(2):113–123. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250212

Введение

В ходе профессиональной деятельности человек может подвергаться воздействию разнообразного спектра химических веществ, среди которых имеется значительное количество соединений, способных вызывать гепатотоксические эффекты. Согласно Государственному докладу Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году», вклад химических производственных факторов в структуру профессиональной патологии остается стабильно высоким, составив в 2023 г. 17,28 %, а в структуре основных нозологических форм профессиональной патологии вследствие воздействия химических веществ на долю интоксикаций приходится 11,78 %.

В условиях современных предприятий, благодаря технической модернизации производственных мощностей и внедрению законодательных норм, направленных на снижение негативного влияния химических факторов на окружающую среду и здоровье работников, все более актуальными становятся острые воздействия, возникающие в результате чрезвычайных ситуаций или несчастных случаев. Так, согласно вышеупомянутому источнику, число случаев острого профессионального заболевания (отравления) в Российской Федерации в 2023 г. по сравнению с 2014 г. выросло в 5,6 раза, а число смертельных исходов острой профессиональной патологии – в 5 раз.

Характер токсического действия часто варьирует в зависимости от дозы токсиканта. Но ввиду индивидуальной восприимчивости не все

лица, подвергшиеся воздействию одной и той же дозы, будут реагировать одинаково. Зависимость «доза–ответ», графическая связь между различными дозами токсиканта и вызываемыми ими реакциями, может дать представление о воздействии на биологическую систему и предсказать дальнейшее развитие патологического процесса. Такие данные могут стать потенциальной основой для разработки стратегии коррекции токсических повреждений печени.

Таким образом, цель исследования – изучить динамику изменений биохимических и молекулярно-генетических маркеров повреждения при моделировании острого токсического гепатита на разном уровне токсического воздействия.

Для достижения цели исследования нами выбраны следующие биохимические маркеры повреждения печени: активность АлАТ, АсАТ, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и щелочной фосфатазы (ЩФ). АлАТ, находящаяся в цитозоле, и митохондриальная АсАТ, важная для аэробного гликолиза, обычно обнаруживаются в сыворотке в низких концентрациях, однако любой процесс, который приводит к потере целостности мембран гепатоцитов или некрозу, сопровождается их выбросом в кровь [1–6]. Клинически значимым может быть не только повышение, но и снижение активности этих ферментов: АсАТ – при тяжелых некротических повреждениях печени [7], АлАТ – на ранней стадии повреждения гепатоцитов [8]. ЛДГ представляет собой внутриклеточный фермент, функционирование которого зависит от наличия кислорода. Повышение сывороточного содержания (активности) ЛДГ характерно для воспалительных процессов и не является специфичным [9–11]. Вместе с тем определение активности ЛДГ и его изоферментов имеет большое значение в клинической практике. Например, увеличение активности ЛДГ-1 и ЛДГ-2, в высокой концентрации находящихся в сердечной мышце и эритроцитах, а также в сердечной мышце и корковом веществе почек соответственно, может свидетельствовать о наличии инфаркта миокарда, тогда как повышение активности ЛДГ-5 может указывать на патологии печени [12, 13]. Рост уровня ЛДГ-3 может быть признаком патологии легочной ткани, ЛДГ-4 преобладает в скелетной мускулатуре [12, 13]. Увеличение продукции ЛДГ связывают со сниженной оксигенацией [14]. ЩФ – металлофермент, связанный с плазматической мембраной и участвующий в метаболизме фосфатов и кальция [15], повышение его уровня в сыворотке крови может расцениваться как признак холестаза [16].

Изменение регуляции клеточной защиты от окислительного стресса оценивали с помощью анализа экспрессии генов *Nfe2l2*, ядерного фак-

тора эритроидного происхождения 2, который активирует экспрессию множества генов, кодирующих антиоксидантные ферменты и белки детоксикации [17], и *Hmox1*, который кодирует фермент гемоксигеназу-1 и считается одним из наиболее чувствительных и надежных индикаторов клеточного окислительного стресса [18]. *Gclc* выбран в качестве гена, кодирующего каталитическую субъединицу γ -глутамилцистеинсинтетазы, ключевого фермента в синтезе глутатиона [19], гены *Gstt1* и *Gstp1*, кодирующие соответственно глутатион-S-трансферазу Θ и π , – исходя из предположений о значительной роли этих энзимов в функционировании антиоксидантной системы организма [20]. Активация генов семейства ингибиторов циклин-зависимых киназ, таких как *Cdkn1a*, способна оказывать воздействие на регуляцию клеточного цикла, обеспечивая контроль над процессами клеточного деления в ответ на повреждение ДНК. Их продукты инициируют остановку клеточного цикла в фазах G1 или G2, что позволяет клеткам восстанавливать поврежденные участки ДНК перед возобновлением деления [21]. *Chk1* кодирует серин/треонин-специфическую протеинкиназу, которая принимает участие в остановке клеточного цикла в ответ на повреждение ДНК при переходе из фазы G2 в M, а также в механизмах репарации ДНК, активируя различные факторы репарации [22]. Продукты генов семейства *Ripk* представляют собой серин/треониновые киназы, которые принимают участие в передаче сигналов, связанных с клеточной смертью (путем некроптоза или апоптоза), воспалительными и иммунными реакциями [23]. Ген *Casp7* кодирует серин/треонин-специфическую протеазу, которая активируется в ответ на различные сигналы, включая активацию других каспаз, и является одним из «ключевых исполнителей» в механизме клеточной смерти. Она участвует в расщеплении клеточных субстратов, что вызывает характерные морфологические изменения, связанные с апоптозом, включая конденсацию ядерного материала и формирование апоптотических телец [24].

Цель исследования – изучить динамику изменений биохимических и молекулярно-генетических маркеров повреждения при моделировании острого токсического гепатита на разном уровне токсического воздействия.

Материал и методы

Экспериментальное моделирование острого токсического гепатита выполнено на модели *in vivo* и одобрено биоэтическим комитетом учреждения (протокол № 06-09 от 05.09.2024). Содерж-

жание, питание, уход за животными в условиях специально оборудованного вивария, выведение их из эксперимента осуществляли в соответствии с требованиями законодательства Российской Федерации в отношении обращения с лабораторными животными, Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS No 123), директивы Европейского парламента и Совета Европейского союза 2010/63/ЕС от 22.09.2010 о защите животных, использующихся для научных целей. Работу планировали с учетом набора рекомендаций, разработанных для улучшения качества исследований, связанных с использованием животных (ARRIVE guidelines).

Аутбредные самцы крыс возрастом 12–14 недель и массой 200–220 г были разделены случайным образом на семь групп по 12 особей в каждой. В качестве токсиканта использовали 50%-й раствор тетрахлорметана (ТХМ), который вводили однократно подкожно в дозах 0,125; 0,25, 0,5, 1, 2 и 4 г/кг массы тела (м. т.). Дозы выбраны на основе данных литературы, но вместе с тем имелись весомые аргументы в пользу использования значительно меньших, чем классический токсический уровень ТХМ [25–27]. Во-первых, в современных условиях концентрации загрязнителей среды обитания, с учетом устойчивого снижения уровня химической нагрузки, редко достигают высоких токсичных значений, и выбор низкой дозы сделает результаты эксперимента более приемлемыми для экстраполяции. Во-вторых, выявление молекулярно-генетических механизмов предполагает использование субтоксических доз, что позволяет изучать ранние маркеры повреждений до того как произойдут необратимые изменения в тканях, в то время как высокие дозы ТХМ вызывают массовую гибель клеток и быстрое развитие органной недостаточности, что затрудняет анализ. В-третьих, использование низкой дозы оправдано с этической точки зрения, поскольку позволяет минимизировать страдания экспериментальных животных. Рафинированное оливковое масло служило носителем и контрольным веществом (отрицательный контроль), его вводили подкожно однократно в фиксированном эквивалентном объеме. По завершении 24- и 72-часового воздействия оценивали функциональное состояние животных.

Биохимические показатели, отражающие метаболизм и функциональное состояние печени (активность АлАТ, АсАТ, ЩФ и ЛДГ), определяли на лабораторном фотометре Stat Fax 3300 (Awareness Technology, США) в сыворотке крови.

Для оценки изменений на молекулярном уровне выбраны гены, связанные с антиоксидантным

ответом и метаболизмом глутатиона, гены-регуляторы фаз клеточного цикла и гены, связанные с программируемой клеточной гибелью, уровень экспрессии которых оценивали в ткани печени, – *Nfe2l2*, *Hmox1*, *Gclc*, *Gstt1*, *Gstp1*, *Cdkn1a*, *Chek1*, *Ripk1*, *Casp7*. Характеристики исследованных генов и последовательностей подобранных для ПЦР прямых (F) и обратных (R) олигонуклеотидных праймеров представлены в таблице.

Для изучения экспрессии генов в тканях печени крыс контрольной и опытных групп кусочки печени сразу после декапитации и вскрытия животных замораживали жидким азотом и заливали ExtractRNA (Евроген, Россия). Применяли экстракцию тотальной РНК тризолом, обратную транскрипцию и ПЦР-амплификацию в режиме реального времени на приборе RotorGene (QIAGEN, Германия). Праймеры для ПЦР разработаны с помощью программы PrimerQuest (IDT, США) и синтезированы фирмой «Евроген» (Россия). Синтез кДНК проводили с матрицы выделенной тотальной РНК с использованием набора реактивов MMLV RT kit и праймеров олиго(dT)15 («Евроген»). С полученными кДНК выполняли ПЦР на амплификаторе RotorGene Q (QIAGEN, Германия) в присутствии SYBR Green. Каждую реакцию ПЦР в режиме реального времени с использованием олигонуклеотидных специфичных праймеров, содержащую 2 мкл кДНК, проводили в объеме 25 мкл в следующих условиях: предварительный прогрев при 95 °С в течение 3 мин, после чего следовало 45 основных циклов: 15 с при 95 °С, 25 с при 59 °С и 15 с при 72 °С. Экспрессию генов нормировали по уровню *Gapdh*. Рассчитывали показатель $\Delta\Delta CT$, который представлял собой разность между средним значением ΔCT группы сравнения и группы контроля, результирующее значение получали посредством экспоненциального преобразования этой разности.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакета программ SciPy на Python 3.10. Для оценки нормальности распределения данных применялся критерий Краскела – Уоллиса. В зависимости от полученных результатов дальнейший выбор метода анализа определялся следующим образом: при подтверждении нормальности распределения данных использовались параметрические критерии (t-критерий Стьюдента для попарных сравнений и однофакторный дисперсионный анализ для сравнения нескольких групп), в случае отклонения от нормального распределения – непараметрические критерии (Манна – Уитни для двух независимых выборок и Краскела – Уоллиса для множественных сравнений). Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Характеристика исследованных генов и последовательностей праймеров

Characteristics of the studied genes and primer sequences

Ген	Идентификатор гена согласно NCBI	Последовательность мРНК согласно GenBank	Олигонуклеотидные праймеры
<i>Nfe2l2</i>	83619	NM_031789.3	F: 5'-CCC-GAG-TTA-CAG-TGT-CTT-AAT-3' R: 5'-TGG-TAA-TTG-CTG-TCC-ATC-TC-3'
<i>Hmox1</i>	24451	NM_012580.2	F: 5'-ATT-TCA-GAA-GGG-CCA-GGT-GA-3' R: 5'-GGA-AGT-AGA-CAG-GGG-CGA-AGA-3'
<i>Gclc</i>	25283	NM_012815.2	F: 5'-CCT-CCT-CCT-CCA-AAC-TCA-GAT-A-3' R: 5'-TGG-TCA-GCA-GTA-CCA-CAA-ATA-C-3'
<i>Gstt1</i>	25260	NM_053293.2	F: 5'-CCC-TGT-CGC-GCT-ATT-TAT-ATC-T-3' R: 5'-CTT-CAT-GGC-TGG-TAC-CTT-CTT-3'
<i>Gstp1</i>	24426	NM_012577.2	F: 5'-GAG-ACC-TCA-CCC-TTT-ACC-AAT-C-3' R: 5'-CTC-CTT-CTG-GTC-TTT-CCC-ATA-AA-3'
<i>Cdkn1a</i>	114851	NM_080782.6	F: 5'-CTG-TCT-CCG-CTC-AGA-TTG-TAA-A-3' R: 5'-AGC-TTT-GGG-ATA-GGG-TGT-AAA-G-3'
<i>Chek1</i>	140583	NM_080400.2	F: 5'-CTC-CTC-TGG-CTT-TGC-TTC-ATA-3' R: 5'-CTC-TTC-GCT-CCT-CTG-TTA-AGT-G-3'
<i>Ripk1</i>	306886	NM_001107350.1	F: 5'-CAA-CAG-AGA-GGA-GGA-AAG-GAA-G-3' R: 5'-ACT-GGT-TGT-GCT-GGG-ATA-AG-3'
<i>Casp7</i>	64026	NM_022260.4	F: 5'-TGT-AGA-GCA-GAG-GAA-CGG-ATA-G-3' R: 5'-GCC-GGA-GGA-CAT-GGT-TAT-TT-3'

Кривая зависимости «доза–ответ» визуализировалась с помощью прикладного пакета программ для визуализации научных данных GraphPad Prism, версия 8.0.1 (244).

Результаты

Показано, что после 24 ч воздействия активность АсАТ статистически значимо повышается по сравнению с контролем при использовании доз ТХМ, равных 0,25 ($p = 0,015$), 1 ($p = 0,001$), 2 ($p = 0,047$) и 4 ($p = 0,001$) г/кг м. т., АлАТ – при использовании доз 1 ($p = 0,009$), 2 ($p = 0,008$) и 4 ($p = 0,001$) г/кг м. т. (рис. 1). Значимых изменений активности ЛДГ в исследуемом диапазоне доз не зафиксировано. Активность ЩФ, несмотря на устойчивую тенденцию к росту по сравнению с контролем при воздействии ТХМ в дозах 1, 2 и 4 г/кг м. т., продемонстрировала статистическую значимость только при использовании дозы 1 г/кг м. т. ($p = 0,001$). В течение 72 ч воздействия активность АсАТ также статистически значимо повышается по сравнению с контролем при применении доз 0,25 ($p = 0,001$), 0,5 ($p = 0,001$) и 1 ($p = 0,001$) г/кг м. т. При оценке активности АлАТ на фоне интоксикации практически во всех исследованных дозах фермент показал большую активность по сравнению с контрольной группой: 0,25 ($p = 0,001$), 0,5 ($p = 0,005$), 1 ($p = 0,001$), 2 ($p = 0,003$) и 4 ($p = 0,001$) г/кг м. т. Активность

ЛДГ статистически значимо изменилась по сравнению с контролем только при использовании дозы 4 г/кг м. т. ($p = 0,021$), активность ЩФ увеличивалась при использовании доз ТХМ 0,25 ($p = 0,036$), 0,5 ($p = 0,002$) и 2 ($p = 0,049$) г/кг м. т.

При сравнительной оценке активности АсАТ в зависимости от временных интервалов внутри одной группы выявлены значимые различия при использовании доз ТХМ, равных 0,25 ($p = 0,001$), 0,5 ($p = 0,001$) и 4 ($p = 0,028$) г/кг м. т. Активность АлАТ внутри одной группы также различалась в разных временных интервалах при использовании доз ТХМ 0,125 ($p = 0,001$), 0,25 ($p = 0,001$), 0,5 ($p = 0,001$) и 1 ($p = 0,001$) г/кг м. т. Достоверных различий активности ЛДГ не зафиксировано, активность ЩФ различалась в группах при использовании доз ТХМ, равных 0,25 ($p = 0,002$) и 0,5 ($p = 0,001$) г/кг м. т. Большинство дозо-ответных зависимостей, кроме активности АлАТ, которая является сигмовидной кривой, различны для 24- и 72-часового наблюдения [28, 29]; в ходе последнего отмечена выраженная крутизна наклона кривой «доза–ответ» для ЩФ, в то время как для остальных показателей наклон был более пологим. Исключение составили случаи, в которых не выявлено дозозависимых изменений, что отразилось на графике в виде горизонтальной прямой линии.

В течение 24 ч воздействия наблюдалось значительное повышение экспрессии гена *Nfe2l2* по

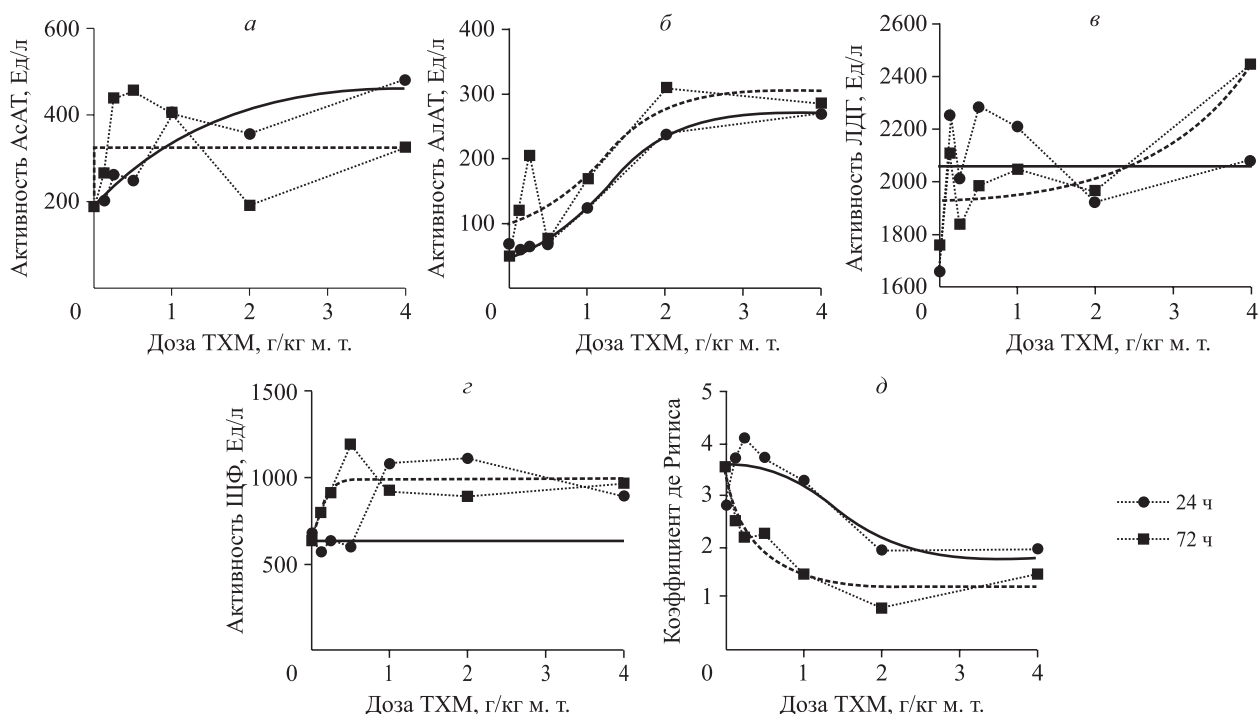


Рис. 1. Дозо-ответная зависимость влияния ТХМ на активность АсАТ (а), АлАТ (б), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (в), щелочной фосфатазы (ЩФ) (г) и коэффициент де Ритиса (соотношение активности АсАТ и АлАТ) (д); сплошная линия обозначает изменения, зафиксированные через 24 ч после воздействия ТХМ, пунктирная – через 72 ч

Fig. 1. Dose-response relationship of the CCl_4 effect on the activity of serum enzymes at different time points: aspartate aminotransferase (AsAT) (a), alanine aminotransferase (AlAT) (б), lactate dehydrogenase (в), alkaline phosphatase (г), and the De Ritis ratio (AsAT/AlAT ratio) (д). The solid line represents alterations measured at 24 hours following CCl_4 exposure, and the dashed line indicates measurements at 72 hours post-exposure

сравнению с контролем при использовании ТХМ в дозах, равных 0,125 ($p = 0,018$), 0,5 ($p = 0,029$) и 1 ($p = 0,014$) г/кг м. т., а также гена *Hmox1* при использовании ТХМ в дозах 0,25 ($p = 0,014$), 0,5 ($p = 0,004$), 2 ($p = 0,001$) и 4 ($p = 0,001$) г/кг м. т. Изменялась экспрессия генов, связанных с системой глутатиона. Так, в группах, подвергшихся воздействию ТХМ в дозах, равных 0,25, 0,5 и 2 г/кг м. т., содержание мРНК *Gstt1* значительно отличается от контрольных значений ($p = 0,016$, $p = 0,001$ и $p = 0,002$ соответственно), для *Gstt1* различия отмечены при дозах ТХМ 0,25 ($p = 0,005$), 0,5 ($p = 0,001$), 2 ($p = 0,001$) и 4 ($p = 0,001$) г/кг м. т. Изменений экспрессии гена *Gclc* не обнаружено. Содержание мРНК гена *Cdkn2a* превышало значения контроля во всех группах, подвергшихся воздействию ТХМ: 0,125 ($p = 0,001$), 0,25 ($p = 0,001$), 0,5 ($p = 0,001$), 1 ($p = 0,001$), 2 ($p = 0,008$) и 4 ($p = 0,004$) г/кг м. т.; экспрессия гена *Chek1* не изменялась. Экспрессия гена *Ripk1* отличалась от контрольных значений в группах, подвергнутых воздействию ТХМ в дозах, равных 0,5 ($p = 0,005$), 2 ($p = 0,001$) и 4 ($p = 0,019$) г/кг м. т., гена

Casp7 – при всех дозах ТХМ: 0,125 ($p = 0,001$), 0,25 ($p = 0,001$), 0,5 ($p = 0,010$), 1 ($p = 0,001$), 2 ($p = 0,035$) и 4 ($p = 0,001$) г/кг м. т.

При 72-часовом воздействии ТХМ экспрессия генов *Nfe2l2*, *Hmox1*, *Gstt1* не отличалась от контрольных значений. Содержание мРНК гена *Gstt1* относительно контроля изменялось в группах, получавших ТХМ в дозах, равных 0,125 ($p = 0,001$), 0,5 ($p = 0,001$) и 1 ($p = 0,001$) г/кг м. т., гена *Gclc* – при всех дозах ТХМ: 0,125 ($p = 0,001$), 0,25 ($p = 0,002$), 0,5 ($p = 0,003$), 1 ($p = 0,017$), 2 ($p = 0,001$) и 4 ($p = 0,001$) г/кг м. т., гена *Cdkn2a* – при дозах 0,25 ($p = 0,010$), 2 ($p = 0,001$) и 4 ($p = 0,005$) г/кг м. т., гена *Chek1* – при дозах 0,5 ($p = 0,002$), 1 ($p = 0,001$), 2 ($p = 0,002$) и 4 ($p = 0,001$) г/кг м. т., гена *Ripk1* – при дозах 0,125 ($p = 0,001$) и 0,25 ($p = 0,001$) г/кг м. т., гена *Casp7* – при дозах 0,125 ($p = 0,001$), 0,25 ($p = 0,001$), 1 ($p = 0,006$) и 4 ($p = 0,022$) г/кг м. т.

При сравнительной оценке в зависимости от временных интервалов внутри одной группы различий в содержании мРНК генов *Chek1* и *Casp7* не выявлено. Экспрессия гена *Nfe2l2* при 72-часо-

вом воздействии ТХМ была более выраженной, чем при 24-часовом, при дозах токсиканта 0,25 ($p = 0,032$), 1 ($p = 0,035$) и 2 ($p = 0,046$) г/кг м. т., в то время как экспрессия генов *Hmox1*, *Gclc*, *Gstt1*, *Gstp1* и *Cdkn2a* – менее выраженной при дозах ТХМ, равных соответственно 0,25 ($p = 0,009$), 1 ($p = 0,020$), 2 ($p = 0,002$) и 4 ($p = 0,001$) г/кг м. т., 0,125 ($p = 0,013$), 0,25 ($p = 0,004$), 0,5 ($p = 0,010$), 1 ($p = 0,038$), 2 ($p = 0,001$) и 4 ($p = 0,001$) г/кг м. т., 0,25 ($p = 0,014$), 0,5 ($p = 0,014$), 2 ($p = 0,008$) и 4 ($p = 0,005$) г/кг м. т., 2 ($p = 0,007$), 0,25 ($p = 0,031$) и 0,5 ($p = 0,035$) г/кг м. т. Экспрессия гена *Ripk1* различалась в группах, получавших ТХМ в до-

зах, равных 0,125 ($p = 0,001$), 0,25 ($p = 0,001$), 2 ($p = 0,001$) г/кг м. т.

Как видно из рис. 2, большинство дозо-ответных зависимостей различны для 24- и 72-часового периода, при этом зачастую после 72-часового воздействия ТХМ дозозависимых изменений не наблюдалось, что отразилось на графике в виде горизонтальной прямой (гены *Nfe2l2*, *Gstp1*, *Cdkn2a*, *Ripk1*, *Casp7*). Выраженная крутизна наклона кривой «доза – ответ» после 24-часового воздействия наблюдалась для уровня экспрессии генов *Nfe2l2*, *Gstt1*, *Cdkn2a*, *Casp7*, после 72-часового – гена *Chek1*.

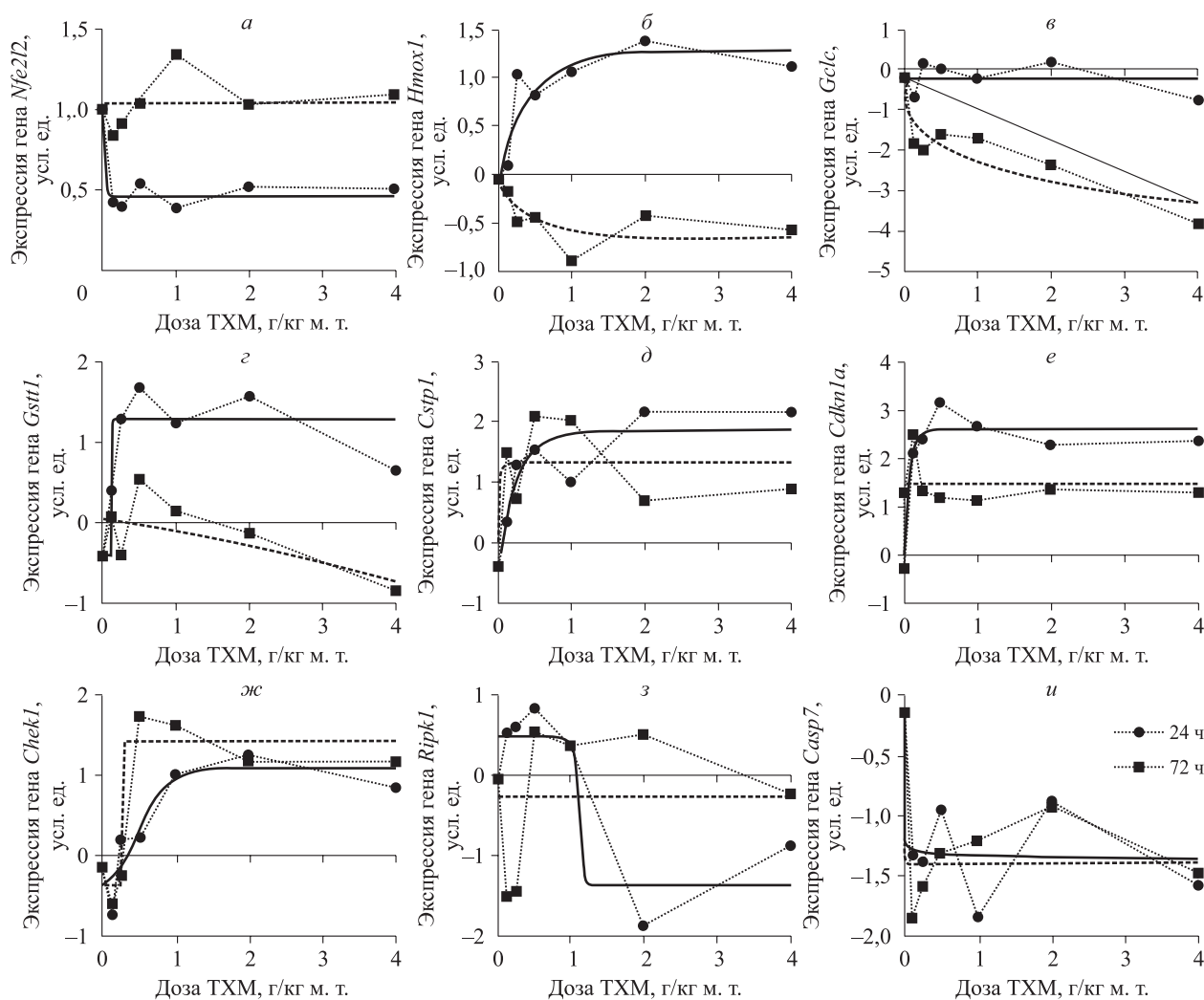


Рис. 2. Дозо-ответная зависимость влияния ТХМ на экспрессию генов: *Nfe2l2* (а), *Hmox1* (б), *Gclc* (в), *Gstt1* (г), *Gstp1* (д), *Cdkn1a* (е), *Chek1* (ж), *Ripk1* (з), *Casp7* (и); сплошная линия обозначает изменения, зафиксированные через 24 ч после воздействия ТХМ, пунктирная – через 72 ч

Fig. 2. Dose-response relationship of CCl_4 effect on gene expression: *Nfe2l2* (a), *Hmox1* (б), *Gclc* (в), *Gstt1* (г), *Gstp1* (д), *Cdkn1a* (е), *Chek1* (ж), *Ripk1* (з), *Casp7* (и); the solid line represents alterations measured at 24 hours following CCl_4 exposure, and the dashed line indicates measurements at 72 hours post-exposure

Обсуждение

Изучение время- и дозозависимых изменений позволяет выявить ключевые моменты в механизме повреждения гепатоцитов, что способствует более глубокому пониманию патогенеза острого гепатита. Взаимодействие между активными формами кислорода (АФК), транскрипционными факторами и механизмами апоптоза формирует сложную сеть регуляции клеточного ответа на окислительный стресс. Патологический процесс начинается с преобразования ТХМ до его активных метаболитов, взаимодействующих с молекулами кислорода с образованием АФК [30], которые, в свою очередь, вызывают окислительное повреждение клеточных структур [31]. В результате развивающегося окислительного стресса в клетке индуцируется ген *Nfe2l2*, продукт которого, транскрипционный фактор Nrf2, обычно связанный с белком Keap1, активирует гены, кодирующие антиоксидантные ферменты и ферменты детоксикации [17]. С одной стороны, усиливается экспрессия гена *Hmox1*, кодирующего гемоксигеназу 1, которая способствует нейтрализации АФК [18]. С другой стороны, активируется глутаматцистеинлигаза – фермент, катализирующий образование γ -глутамилцистеина, что приводит к увеличению синтеза глутатиона [32], который, в свою очередь, играет ключевую роль в регуляции антиоксидантной защиты организма, в том числе через модуляцию активности глутатион-S-трансфераз, таких как GSTT и GSTP [33]. Повышение экспрессии генов антиоксидантной системы может способствовать восстановлению клеток. Однако в случаях, когда она не справляется с нагрузкой, происходит утечка внутриклеточных ферментов АлАТ, АсАТ и мембранного фермента ЩФ в кровотоки [1–8, 15, 16]. Увеличение продукции ЛДГ связывают со сниженной оксигенацией [14], которое, вероятно, происходит ввиду нарушения свободными радикалами целостности клеточных и митохондриальных мембран. В случае значительного повреждения клетки активируются гены, регулирующие остановку клеточного цикла и апоптоз: так, в ответ на повреждение ДНК увеличивается экспрессия *Cdkn2a* и *Chek1* [21, 22]. Апоптоз инициируется через различные сигнальные пути, включая активацию *Ripk1* [23]. Также активируются каспазы, такие как *Casp7*, которые участвуют в реализации апоптоза путем расщепления специфических субстратов внутри клетки [24]. Это приводит к структурным изменениям в клетке и ее последующей гибели.

В дозах ТХМ до 0,125 г/кг м. т., исходя из полученных зависимостей «доза – ответ» биохимических маркеров, количества токсиканта, как при 24-часовом, так и при 72-часовом воз-

действии, недостаточно для активации биологических процессов, которые можно зафиксировать на организменном уровне: статистически значимых изменений нет либо они минимальны. Вместе с тем уже при воздействии ТХМ в дозе, равной 0,125 г/кг м. т., резко изменяется экспрессия гена *Nfe2l2*, ответственного за дальнейший запуск синтеза антиоксидантных ферментов и ферментов детоксикации – зависимость имеет вид плоской кривой и указывает на стабильность эффекта при увеличении дозы до 0,125 г/кг м. т. В дальнейшем (при 72-часовом наблюдении) зависимость «доза – ответ» для этого параметра имеет вид прямой линии, при том не зафиксировано статистически значимых отличий от контрольной группы (см. рис. 2). Наше наблюдение согласуется с представлениями о патогенетическом механизме развития токсического гепатита [34], согласно которым активация ферментов антиоксидантной защиты нужна только в первые сутки интоксикации, а в дальнейшем активируются уже другие клеточные системы.

Интересно, что при воздействии ТХМ во всех изученных дозах в течение обоих временных интервалов наблюдается значительное снижение экспрессии гена *Casp7* (см. рис. 2). Возможно, повышение экспрессии данного гена произошло на более ранних сроках, и через 24 ч мы наблюдали уже ее уменьшение за счет отрицательной обратной связи и ауторегуляции. Каспазы известны не только как «ключевые исполнители» клеточной смерти [24], но и как важные компоненты нормального течения регенеративных процессов в первые 24 ч после повреждения клетки [35]. Предположительно, запускаются компенсаторные механизмы клеточной защиты, направленные на активацию апоптоза до 24 ч. Это суждение дополняет обнаруженная дозовая зависимость экспрессии гена *Ripk1*: низкие дозы ТХМ приводят к ее увеличению, высокие – к уменьшению. Вероятно, в данном случае апоптоз может рассматриваться как адаптивная реакция, которая при чрезмерном стрессовом стимуле – с увеличением дозы токсиканта – может перейти в некроз. Кроме того, возможно, при высоких дозах ТХМ экспрессия некоторых генов может снижаться из-за метаболической депрессии в клетках. Это подтверждается повышением активности маркерных ферментов цитолиза гепатоцитов в сыворотке крови (см. рис. 1). Так, при изучении воздействия доз ТХМ в диапазоне от 0,5 до 2 г/кг м. т. при 24-часовом наблюдении дозо-ответные зависимости свидетельствуют о постепенном увеличении активности АсАТ и АлАТ, но не ЛДГ (см. рис. 1). На молекулярно-генетическом уровне закономерно осуществляется остановка клеточного цикла ввиду сильных повреждений гепатоцитов

(исходя из изменений экспрессии генов *Cdkn1a*, *Chek1*), продолжает происходить апоптоз (изменена экспрессия гена *Casp7*, *Ripk1*). Несмотря на указанные изменения, сохраняется активация систем антиоксидантной защиты (судя по изменению экспрессии генов *Gstt1*, *Gstp1*).

При 72-часовом воздействии в указанном диапазоне доз активность основных ферментов цитолиза также возрастает. Дозо-ответные зависимости напоминают кривые насыщения и характеризуются постепенным увеличением эффекта при повышении дозы. Прослеживается тенденция к изменению активности ЛДГ (см. рис. 1). Отсутствие зависимости «доза–ответ» для большинства молекулярно-генетических параметров проиллюстрировано прямой линией. Вместе с тем при 72-часовом воздействии изменчива в зависимости от дозы ТХМ экспрессия генов антиоксидантной защиты, системы глутатиона. Примечательно, что экспрессия гена *Chek1* в дозе 0,125 г/кг м. т. повышалась при низких дозах ТХМ и уменьшалась относительно контрольных значений с увеличением дозы. Вероятно, малые дозы вызывают не столь значительное повреждение клеток, которые начинают восстанавливаться быстрее, соответственно, мы наблюдаем регенерацию печени посредством активного клеточного деления – по этой причине экспрессия гена *Chek1*, останавливающего клеточный цикл, снижается. В то же время при высоких дозах ТХМ она возрастает, что говорит об усиленной остановке клеточного цикла.

Отметим, что кривая дозо-ответной зависимости активности ЩФ не изменяется при 24-часовом воздействии, а при 72-часовом наблюдении имеет вид плоской кривой и выходит на плато начиная с дозы ТХМ, равной 0,25 г/кг м. т. Вероятно, такого количества токсического вещества достаточно для повреждения клеточных мембран.

В диапазоне от 2 до 4 г/кг м. т. практически все дозо-ответные зависимости проиллюстрированы прямой линией, указывая на отсутствие эффекта при увеличении дозы свыше 2 г/кг м. т. Среди биохимических маркеров исключение составляет активность ЛДГ по 72-часовому наблюдению, демонстрирующая устойчивый рост: вероятно, это связано с нарушением клеточного дыхания ввиду повреждения митохондрий продуктами окислительного стресса либо непосредственно АФК [31, 36]. Среди изученных генетических маркеров отмечено снижение экспрессии генов *Gclc* и *Gstt1* с увеличением дозы. Вероятно, антиоксидантная система пытается бороться с последствиями окислительного стресса, однако при высоких дозах токсиканта ее эффективность снижается, что может указывать на истощение защитных механизмов организма.

На основании представленных выше литературных данных и знаний о временных и дозозависимых характеристиках токсического воздействия ТХМ мы можем, с одной стороны, сделать прогноз относительно изменений, происходящих в организме в определенный момент времени, с другой – предложить более точные и персонализированные подходы к выработке стратегии терапии. Коррекция острых токсических гепатитов, вероятно, должна быть многокомпонентной и зависеть от стадии патологического процесса.

Для минимизации системного воздействия токсиканта на начальных этапах желательнее применять средства для ускоренного выведения токсина либо его нейтрализации (антидоты). Компоненты антиоксидантной защиты предпочтительно задействовать как можно раньше, так как даже минимальные дозы ТХМ в первые 24 ч вызывают окислительный стресс, что косвенно подтверждается изменением экспрессии гена *Nfe2l2*. Изменения экспрессии гена *Hmox1* через 24 и 72 ч при дозах до 2 г/кг м. т., а также генов *Gclc* и *Gstt1* через 72 ч от начала воздействия во всем диапазоне изученных доз свидетельствуют о необходимости введения антиоксидантов в течение всего времени воздействия и при любом уровне токсической нагрузки. Мембранопротекторы рекомендуется использовать в первые 24 ч воздействия токсиканта для защиты клеточных мембран от повреждений, индуцированных активными АФК, и сохранения целостности клеток (исходя из увеличения активности АсАТ и АлАТ в сыворотке крови). На фоне остановки клеточного цикла и активации апоптоза (изменения экспрессии генов *Cdkn1a*, *Chek1*, *Casp7*, *Ripk1*) мембранопротекторы могут способствовать улучшению выживаемости клеток.

Через 72 ч от начала воздействия продолжается увеличение активности ферментов цитолиза в сыворотке крови, преимущественно ЩФ и ЛДГ, что может указывать на повреждение митохондриальной мембраны. В этом периоде рекомендуется применение митохондриальных мембранопротекторов. Также могут быть введены стимуляторы клеточной регенерации для активации восстановления клеток.

Заключение

Понимание временной зависимости изменений биохимических и молекулярно-генетических маркеров является важным аспектом для более точного определения стадии токсического процесса и прогноза его дальнейшего развития. Полученные в настоящем исследовании данные могут оказать содействие и стать потенциальной

основой для разработки тактики медикаментозной коррекции токсических повреждений печени.

В результате проведенного исследования показано, что через 24 ч после введения ТХМ в дозах от 0,125 до 0,5 г/кг м. т. происходит активация защитных механизмов, однако начиная с дозы 1,0 г/кг м. т. начинают преобладать механизмы клеточной гибели, такие как остановка клеточного цикла и апоптоз. Через 72 ч после введения ТХМ в дозах от 0,5 до 4,0 г/кг м. т. продолжает оставаться активной система глутатиона, но вместе с тем нарастают негативные изменения: увеличивается активность цитолитических ферментов и изменяется экспрессия генов, связанных с остановкой клеточного цикла и апоптозом. Примечательно, что при дозе ТХМ, равной 0,125 г/кг м. т., экспрессия гена *Chek1* ниже контрольных значений. Исходя из полученных данных, можно заключить, что антиоксиданты предпочтительно применять как можно раньше, так как даже минимальные дозы токсиканта в первые 24 ч вызывают окислительный стресс. Мембранопротекторы могут быть особенно эффективны в первые 24 ч воздействия. Через 72 ч продолжается увеличение активности ферментов цитолиза, что указывает на повреждение митохондриальной мембраны, и в этот период желателен применение митохондриальных мембранопротекторов.

Список литературы / References

1. Bonventre J.V., Yang L. Injury biomarkers in toxicology. In: *Comprehensive toxicology*. 2nd ed. Elsevier; 2010. P. 679–704.
2. Glinghammar B., Rafter I., Lindström A.K., Hedberg J.J., Andersson H.B., Lindblom P., Berg A.L., Cotgreave I. Detection of the mitochondrial and catalytically active alanine aminotransferase in human tissues and plasma. *Int. J. Mol. Med.* 2009;23(5):621–631. doi: 10.3892/ijmm_00000173
3. Green R.M., Flamm S. AGA technical review on the evaluation of liver chemistry tests. *Gastroenterology*. 2002;123(4):1367–1384. doi: 10.1053/gast.2002.36061
4. de Vos A., de Troyer R., Stove C. Chapter 57 – Biomarkers of alcohol misuse. *Neuroscience of Alcohol*. 2019;12:557–565. doi: 10.1016/b978-0-12-813125-1.00057-x
5. Sookoian S., Pirola C.J. Liver enzymes, metabolomics and genome-wide association studies: from systems biology to the personalized medicine. *World J. Gastroenterol.* 2015;21(3):711–725. doi: 10.3748/wjg.v21.i3.711
6. Liu Y., Luo C., Li T., Zhang W., Zong Z., Liu X., Deng H. Reduced nicotinamide mononucleotide (NMN) potentially enhances NAD⁺ and suppresses glycolysis, the TCA cycle, and cell growth. *J. Proteome Res.* 2021;20(5):2596–2606. doi: 10.1021/acs.jproteome.0c01037
7. Botros M., Sikaris K.A. The de Ritis ratio: the test of time. *Clin. Biochem. Rev.* 2013;34(3):117–130.
8. Moriles K.E., Zubair M., Azer S.A. Alanine aminotransferase (ALT) test. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2024.
9. Miao P., Sheng S., Sun X., Liu J., Huang G. Lactate dehydrogenase A in cancer: a promising target for diagnosis and therapy. *IUBMB Life*. 2013;65(11):904–910. doi: 10.1002/iub.1216
10. Sherrid M.V., Barac I., McKenna W.J., Elliott P.M., Dickie S., Chojnowska L., Casey S., Maron B.J. Multicenter study of the efficacy and safety of disopyramide in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005;45(8):1251–1258. doi: 10.1016/j.jacc.2005.01.012
11. Kounalakis N., Goydos J.S. Tumor cell and circulating markers in melanoma: diagnosis, prognosis, and management. *Curr. Oncol. Rep.* 2005;7(5):377–382. doi: 10.1007/s11912-005-0065-2
12. Puranik N., Parihar A., Raikwar J., Khandia R. Lactate dehydrogenase a potential diagnostic biomarker for cancer: a review of literature. *BJSTR*. 2021;38(3):30426–30432. doi: 10.26717/BJSTR.2021.38.006164
13. Khan A.A., Allemailem K.S., Alhumaydhi F.A., Gowder S.J.T., Rahmani A.H. The biochemical and clinical perspectives of lactate dehydrogenase: An enzyme of active metabolism. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets*. 2020;20(6):855–868. doi: 10.2174/1871530320666191230141110
14. Kotoh K., Kato M., Kohjima M., Tanaka M., Miyazaki M., Nakamura K., Enjoji M., Nakamura M., Takayanagi R. Lactate dehydrogenase production in hepatocytes is increased at an early stage of acute liver failure. *Exp. Ther. Med.* 2011;2(2):195–199. doi: 10.3892/etm.2011.197
15. Sharma U., Pal D., Prasad R. Alkaline phosphatase: an overview. *Indian J. Clin. Biochem.* 2014;29(3):269–278. doi: 10.1007/s12291-013-0408-y
16. Siller A.F., Whyte M.P. Alkaline phosphatase: Discovery and naming of our favorite enzyme. *J. Bone Miner. Res.* 2018;33(2):362–364. doi: 10.1002/jbmr.3225
17. Ngo V., Duennwald M.L. Nrf2 and oxidative stress: A general overview of mechanisms and implications in human disease. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11(12):2345. doi: 10.3390/antiox11122345
18. Poss K.D., Tonegawa S. Reduced stress defense in heme oxygenase 1-deficient cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1997;94(20):10925–10930. doi: 10.1073/pnas.94.20.10925
19. Mohar I., Botta D., White C.C., McConachie L.A., Kavanagh T.J. Glutamate cysteine ligase (GCL) transgenic and gene-targeted mice for controlling glutathione synthesis. *Curr. Protoc. Toxicol.* 2009;6(16):16. doi: 10.1002/0471140856.tx0616s39

20. Nebert D.W., Vasiliou V. Analysis of the glutathione S-transferase (GST) gene family. *Hum. Genomics*. 2004;1(6):460. doi: 10.1186/1479-7364-1-6-460
21. Soto J.L., Cabrera C.M., Serrano S., López-Nevot M.A. Mutation analysis of genes that control the G1/S cell cycle in melanoma: TP53, CDKN1A, CDKN2A, and CDKN2B. *BMC Cancer*. 2005;5:36. doi: 10.1186/1471-2407-5-36
22. Chung I., Leonhardt H., Rippe K. De novo assembly of a PML nuclear subcompartment occurs through multiple pathways and induces telomere elongation. *J. Cell. Sci.* 2011;124(Pt 21):3603–3618. doi: 10.1242/jcs.084681
23. Cuny G.D., Degterev A. RIPK protein kinase family: Atypical lives of typical kinases. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2021;109:96–105. doi: 10.1016/j.semcdb.2020.06.014
24. McIlwain D.R., Berger T., Mak T.W. Caspase functions in cell death and disease. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2013;5(4):a008656. doi: 10.1101/cshperspect.a008656
25. Kim H.J., Odend'hal S., Bruckner J.V. Effect of oral dosing vehicles on the acute hepatotoxicity of carbon tetrachloride in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1990;102(1):34–49. doi: 10.1016/0041-008x(90)90081-5
26. Zhang Y.X., Li C., Liang X.R., Jin J.Q., Zhang Y., Xu F., Guan J., Ma Y.Y., Ma X.N., Liu R.K., Fu J.H. Role of 5-HT degradation in acute liver injury induced by carbon tetrachloride. *Eur. J. Pharmacol.* 2021;908:174355. doi: 10.1016/j.ejphar.2021.174355
27. Atawia R.T., Esmat A., Elsherbiny D.A., El-Deimerdash E. Telmisartan ameliorates carbon tetrachloride-induced acute hepatotoxicity in rats. *Environ Toxicol.* 2017;32(2):359–370. doi: 10.1002/tox.22240
28. van Wijk R., Tans S.J., ten Wolde P.R., Mashaghi A. Non-monotonic dynamics and crosstalk in signaling pathways and their implications for pharmacology. *Sci. Rep.* 2015;5:11376. doi: 10.1038/srep11376
29. Ramaiah L., Hinrichs M.J., Skuba E.V., Iverson W.O., Ennulat D. Interpreting and integrating clinical and anatomic pathology results. *Toxicol. Pathol.* 2017;45(1):223–237. doi: 10.1177/0192623316677068
30. Unsal V., Cicek M., Sabancilar İ. Toxicity of carbon tetrachloride, free radicals and role of antioxidants. *Rev. Environ. Health.* 2020;36(2):279–295. doi: 10.1515/reveh-2020-0048
31. Yu Y., Cui Y., Niedernhofer L.J., Wang Y. Occurrence, biological consequences, and human health relevance of oxidative stress-induced DNA damage. *Chem. Res. Toxicol.* 2016;29(12):2008–2039. doi: 10.1021/acs.chemrestox.6b00265
32. Sikalidis A.K., Mazar K.M., Lee J.I., Roman H.B., Hirschberger L.L., Stipanuk M.H. Upregulation of capacity for glutathione synthesis in response to amino acid deprivation: regulation of glutamate-cysteine ligase subunits. *Amino Acids*. 2014;46(5):1285–1296. doi: 10.1007/s00726-014-1687-1
33. Mazari A.M.A., Zhang L., Ye Z.W., Zhang J., Tew K.D., Townsend D.M. The Multifaceted Role of Glutathione S-Transferases in Health and Disease. *Biomolecules*. 2023;13(4):688. doi: 10.3390/biom13040688
34. Malaguarnera G., Cataudella E., Giordano M., Nunnari G., Chisari G., Malaguarnera M. Toxic hepatitis in occupational exposure to solvents. *World J. Gastroenterol.* 2012;18(22):2756–2766. doi: 10.3748/wjg.v18.i22.2756
35. Bergmann A., Steller H. Apoptosis, stem cells, and tissue regeneration. *Sci. Signal.* 2010;3(145):re8. doi: 10.1126/scisignal.3145re8
36. Zorov D.B., Juhaszova M., Sollott S.J. Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS-induced ROS release. *Physiol. Rev.* 2014;94(3):909–950. doi: 10.1152/physrev.00026.2013

Сведения об авторах:

Рябова Юлия Владимировна, к.м.н., ORCID: 0000-0003-2677-0479, e-mail: ryabovayuvl@yandex.ru
Каримов Денис Олегович, к.м.н., ORCID: 0000-0003-0039-6757, e-mail: karimovdo@gmail.com
Репина Эльвира Фаридовна, к.м.н., ORCID: 0000-0001-8798-0846, e-mail: e.f.repina@bk.ru
Якупова Татьяна Георгиевна, ORCID: 0000-0002-1236-8246, e-mail: tanya.kutlina.92@mail.ru
Хуснутдинова Надежда Юрьевна, ORCID: 0000-0001-5596-8180, e-mail: h-n-yu@yandex.ru
Смолянкин Денис Анатольевич, ORCID: 0000-0002-7957-2399, e-mail: smolyankin.denis@yandex.ru

Information about the authors:

Yulia V. Ryabova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-2677-0479, e-mail: ryabovayuvl@yandex.ru
Denis O. Karimov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-0039-6757, e-mail: karimovdo@gmail.com
Elvira F. Repina, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-8798-0846, e-mail: e.f.repina@bk.ru
Tatyana G. Yakupova, ORCID: 0000-0002-1236-8246, e-mail: tanya.kutlina.92@mail.ru
Nadezhda Yu. Khusnutdinova, ORCID: 0000-0001-5596-8180, e-mail: h-n-yu@yandex.ru
Denis A. Smolyankin, ORCID: 0000-0002-7957-2399, e-mail: smolyankin.denis@yandex.ru

Поступила в редакцию 18.10.2024
После доработки 27.11.2024
После повторной доработки 14.02.2025
Принята к публикации 16.02.2025

Received 18.10.2024
Revision received 27.11.2024
Second revision received 14.02.2025
Accepted 16.02.2025

Доклиническое изучение тимоаналептического эффекта фурилированных дигидропиридин-2-тиолов производных альфа-цианотиоацетамида в тесте галоперидоловой катаlepsии

В.С. Суббота¹, Е.Ю. Бибик¹, С.Г. Кривоколыско^{1,2}

¹ Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки Минздрава России
291045, г. Луганск, кв-л 50-летия обороны Луганска, 1г

² Луганский государственный университет им. Владимира Даля
291034, г. Луганск, кв-л Молодежный, 20а

Резюме

На протяжении последних десятилетий отмечается стойкий рост заболеваемости депрессивными расстройствами. Современные антидепрессанты в своем большинстве являются препаратами с высокой частотой возникновения побочных явлений и межлекарственных взаимодействий. Цель исследования – изучение тимоаналептического эффекта новых веществ ряда замещенных фурилированных азотсодержащих гетероциклических производных альфа-цианотиоацетамида в тесте индуцированной галоперидолом катаlepsии. **Материал и методы.** Эксперименты выполнены на 110 животных, распределенных на 11 групп: контрольная, две группы сравнения (препараты сравнения – амитриптилин и флуоксетин), восемь опытных групп (соответственно восьми опытным образцам). В тесте индуцированной галоперидолом катаlepsии изучена эффективность фурилированных дигидропиридин-2-тиолов с шифрами d02-20, CV-103, AZ-381, AZ-127, d02-26, CV-133, AZ-618, AZ-128, которые уже показали тимоаналептические свойства в тестах подвешивания за хвост и вынужденного плавания, а также анксиолитические свойства в тесте темно-светлой камеры. **Результаты и их обсуждение.** Флуоксетин эффективнее устранял катаlepsогенное действие типичного нейролептика галоперидола, нежели амитриптилин. Абсолютные лидеры по тимоаналептическим свойствам в условиях данной методики – соединения AZ-127 и AZ-128 ($p < 0,01$ относительно показателей амитриптилина и флуоксетина в каждой временной точке). Высокую активность также показал образец d02-20, превысив эффективность амитриптилина ($p < 0,01$ относительно показателей амитриптилина в каждой временной точке). **Заключение.** Выявлена высокая антидепрессантная активность производных альфа-цианотиоацетамида AZ-127, AZ-128, d02-20d02-26.

Ключевые слова: антидепрессант, тимоаналептические свойства, альфа-цианотиоацетамид, дигидропиридин-2-тиол, галоперидол, катаlepsия, доклиническое исследование.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке НИР в рамках государственного задания Минобрнауки России по теме: «Новые гетероциклические производные метиленактивных нитрилов, тиаминов и селенамидов: синтез, свойства и биологическая активность» (шифр «FREE-2023-0002») и Минздрава России по теме «Поиск новых высокоэффективных и безопасных лекарственных средств среди ранее неизвестных гетероциклических производных цианотиоацетамида отечественного производства» (шифр «ZUNP-2024-0002»).

Автор для переписки. Суббота В.С., e-mail: projorik56@gmail.com

Для цитирования. Суббота В.С., Бибик Е.Ю., Кривоколыско С.Г. Доклиническое изучение тимоаналептического эффекта фурилированных дигидропиридин-2-тиолов производных альфа-цианотиоацетамида в тесте галоперидоловой катаlepsии. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(2):124–131. doi: 10.18699/SSMJ20250213

Preclinical study of the thymoanaleptic effect of furylated dihydropyridine-2-thiol derivatives of alpha-cyanothioacetamide in a haloperidol catalepsis test

V.S. Subbota¹, E.Yu. Bibik¹, S.G. Krivokolysko^{1,2}

¹ Saint Luka Lugansk State Medical University of Minzdrav of Russia
291045, Lugansk, 50-letiya oborony Luganska qtr., 1g

² Lugansk Vladimir Dal State University
291034, Lugansk, Molodezhny qtr., 20a

Abstract

Over the past decades, there has been a steady increase in the incidence of depressive disorders. Modern antidepressants predominantly are drugs with a high incidence of side effects and drug interactions. The aim of the study is to investigate the thymoanaleptic effect of new substances of the substituted furylated nitrogen-containing heterocyclic derivatives of alpha-cyanothioacetamide in the haloperidol-induced catalepsy test. **Material and methods.** The experiments were performed on 110 animals divided into 11 groups: a control group, two comparison groups (comparison drugs – amitriptyline and fluoxetine), eight experimental groups (respectively, eight experimental samples). In the haloperidol-induced catalepsy test, the effectiveness of furylated dihydropyridine-2-thiols with codes d02-20, CV-103, AZ-381, AZ-127, d02-26, CV-133, AZ-618, AZ-128, which have already shown thymoanaleptic properties in the tail suspension and forced swimming tests, as well as anxiolytic properties in the dark-light chamber test, was studied. **Results and discussion.** Fluoxetine was more effective in eliminating the cataleptogenic effect of the typical neuroleptic haloperidol than amitriptyline. The absolute leaders in terms of thymoanaleptic properties under this technique are AZ-127 and AZ-128 compounds ($p < 0.01$ relative to amitriptyline and fluoxetine at each time point). Sample d02-20 also showed high activity, exceeding the efficacy of amitriptyline ($p < 0.01$ relative to amitriptyline at each time point), (the overall effectiveness is 47.64 % and 67.51 % higher than fluoxetine, respectively). **Conclusions.** High antidepressant activity of alpha-cyanothioacetamide derivatives AZ-127, AZ-128, d02-20d02-26 was revealed.

Key words: antidepressant, thymoanaleptic properties, alpha-cyanothioacetamide, dihydropyridine-2-thiol, haloperidol, catalepsy, preclinical study.

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

Financing. The work was carried out with the financial support of research work within the framework of the state assignment of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation on the topic: “New heterocyclic derivatives of methylenactive nitriles, thioamides and selenamides: synthesis, properties and biological activity” (code “FREE-2023-0002”), and also with the financial support of research work within the framework of the state assignment of the Ministry of Health of the Russian Federation on the topic “Search for new highly effective and safe medicines among previously unknown heterocyclic cyanothioacetamide derivatives of domestic production” (code “ZUNP-2024-0002”).

Correspondence author. Subbota V.S., e-mail: projorik56@gmail.com

Citation. Subbota V.S., Bibik E. Yu., Krivokolysko S.G. Preclinical study of the thymoanaleptic effect of furylated dihydropyridine-2-thiol derivatives of alpha-cyanothioacetamide in a haloperidol catalepsy test. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(2):124–131. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250213

Введение

В современном мире показатели распространённости депрессивных расстройств достигают своего исторического максимума. ВОЗ прогнозирует на текущее десятилетие (2020–2030 гг.) более двухсот миллионов случаев заболевания депрессией, которая становится одной из ведущих патологий в психиатрической клинической практике [1]. Большинство современных антидепрессантов – препараты с низкой селективностью, высокой степенью риска развития побочных эффектов, в том числе аритмогенного, кардиотоксического, гепатотоксического, эпилептогенного, тератогенного, они повышают массу тела, нарушают сексуальные функции и т.д. Исходя из вышесказанного, поиск новых эффективных и безопасных антидепрессантов – актуальная на

сегодняшний день задача экспериментальной фармакологии [2, 3].

Перспективны в данном направлении исследования производные альфа-цианотиоацетамида. Частично гидрированные гетероциклы цианотиоацетамида показали широкий спектр биологических свойств в множестве моделей *in vivo*, в частности, анальгезирующее, противовоспалительное, антиэкссудативное, адаптогенное, аналептическое действие и т.д. [4–11]. Схожими по структуре также являются современные антигипертензивные антагонисты кальция.

Цель исследования – изучение тимоаналептического эффекта новых веществ ряда замещённых фурированных азотсодержащих гетероциклических соединений производных альфа-цианотиоацетамида в тесте индуцированной галоперидолом катаlepsии.

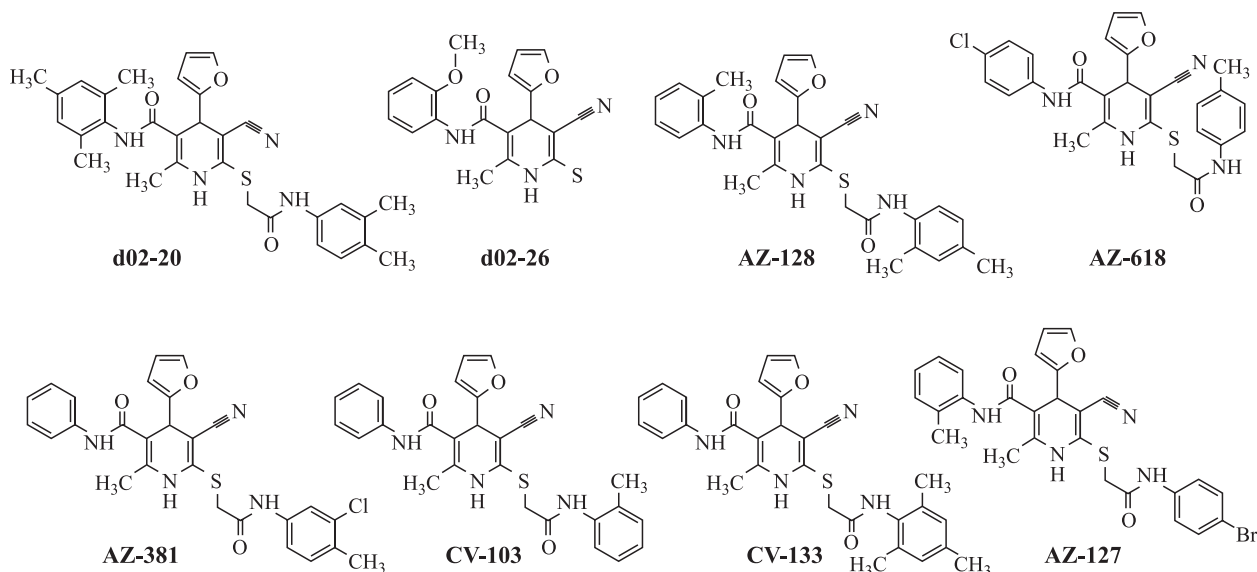
Материал и методы

Сотрудники научно-исследовательской лаборатории «ХимЭкс» на базе ФГБОУ ВО ЛГУ им. В. Даля осуществили химический синтез более трехсот ранее не упоминаемых в литературе частично гидрированных пиридин-2-тиолов. С использованием комплекса программ компьютерного моделирования (SwissTargetPrediction) определены потенциальные биологические мишени с различной степенью аффинитета, с которыми могут связываться молекулы исследуемых образцов. Сопоставление полученных результатов с актуальными базами данных позволило отобрать восемь соединений, имеющих выраженное сходство со спектром активности антидепрессантных лекарственных препаратов, применяемых сегодня в клинической практике. Веществам присвоены лабораторные шифры d02-20, CV-103, AZ-381, AZ-127, d02-26, CV-133, AZ-618, AZ-128. Анализ биомишеней позволяет предположить, что они являются перспективным звеном в процессе поиска новых высокоэффективных и безопасных антидепрессантов [12]. На рисунке представлены химические формулы изучаемых образцов.

Эксперименты по изучению антидепрессантных свойств новых фурилированных гетероциклов альфа-цианотиоацетамида выполнены на 110 белых беспородных самцах крыс массой 200–220 г. Животные получены из вивария ФГБОУ ВО Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки Минздрава России в осенне-зимний период, их содержали в условиях вивария при естественной смене светового режима со свободным доступом к стандартному гранулированному корму и воде. Эксперимент одобрен

комиссией по биоэтике ФГБОУ ВО Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки Минздрава России (протокол № 5 от 10.12.2022). Работа проводилась на базе лаборатории кафедры фундаментальной и клинической фармакологии с соблюдением всех технических условий и в соответствии с утвержденным протоколом исследования и рекомендациями по проведению доклинических исследований. Экспериментальные группы сформированы методом случайного отбора (рандомизация методом конвертов).

Согласно рекомендациям ARRIVE (Animal Research: Reporting of *In Vivo* Experiments), пункт 3 и пункт 8, сформированы критерии включения и исключения подопытных животных. Перед началом эксперимента все крысы были тщательно осмотрены, учитывались их вес, возраст, двигательная и поведенческая активность, состояние шерстяного покрова, отсутствие нагноения в области вибрисс, признаков травматизации и повреждения кожных покровов [12]. Использовали минимальное для достижения целей исследования количество животных и опытных групп. Крысы были распределены на 11 групп по 10 животных. Растворы и суспензии, соответствующие принадлежности к той или иной экспериментальной группе, вводили за 30 минут до начала моделирования теста галоперидоловой каталепсии интрагастрально с помощью шприцев объемом 1 мл через зонд размером 1,2 на 65 мм [12–17]. Для приготовления растворов и суспензий использованы лабораторные принадлежности и посуда, предварительно простерилизованные термически или химически, в том числе ступки и



Химическая структура изучаемых образцов
Chemical structure of the studied samples

пестики различных размеров, мерные цилиндры, шпатели, колбы и т.д.

Контрольная группа крыс получала 0,5 мл 1%-го раствора крахмала, приготовленного в условиях фармакологической лаборатории с использованием растворителя «вода для инъекций» промышленного изготовления (далее «вода для инъекций») и крахмала сорта «чистый для анализа» (далее «крахмал»). Крахмал в концентрации 1 % был добавлен во все изготавливаемые суспензии и растворы для создания равных условий между экспериментальными группами (первично крахмал требовался лишь для стабилизации труднорастворимых в воде образцов исследуемых соединений) [12].

Группа сравнения № 1 получала амитриптилин (таблетки 25 мг № 50, Московский эндокринный завод) из расчета 5 мг действующего вещества на 1 кг массы тела в виде суспензии в воде для инъекций, которую стабилизировали введением в нее 1 % крахмала. Раствор для инъекций амитриптилина промышленного изготовления не был использован заведомо для создания наиболее однородных условий в разных экспериментальных группах, животным которых вводили суспензии, стабилизированные крахмалом. Крысы группы сравнения № 2 получали флуоксетин (флуоксетин ланнахер капсулы 20 мг № 20, G.L. Pharma GmbH, Австрия) из расчета 5 мг на 1 кг массы тела в виде суспензии, приготовленной путем извлечения содержимого из капсул с последующим диспергированием в воде для инъекций и стабилизированной введением в нее 1 % крахмала. Животные восьми опытных групп получали согласно рандомизированному распределению, выполненному методом конвертов, соответствующие образцы изучаемых веществ в виде стабилизированной суспензии, приготовленной идентично способу изготовления суспензий препаратов-референтов, в дозе 5 мг на 1 кг массы тела. Доза 5 мг/кг показывала себя как наиболее эффективная в научных работах наших собственных и наших коллег, в том числе и по изучению психотропной активности близких по структуре производных цианоацетамида [4–8].

Типичные нейрорептики вызывают у экспериментальных животных угнетение двигательной активности и ориентировочных реакций, кататонию и другие депрессивные эффекты. Введение антидепрессивных препаратов уменьшает каталепсию. С целью моделирования каталепсии в условиях эксперимента животным внутрибрюшинно через 30 минут после назначения препаратов сравнения и исследуемых соединений вводили с помощью шприца иглой 0,45×12 мм 1 мл типичного антипсихотика галоперидола (про-

изводное бутирофенона) в дозе 3 мг/кг (раствор для внутривенного и внутримышечного введения 5 мг/мл в ампулах по 1 мл). Через 15, 30, 60 и 120 минут оценивали длительность состояния каталепсии – способности животных сохранять в течение 20 с заданную непривычную позу (помещение с упором передних лап животного на горизонтальный стержень высотой 6 см и диаметром 1 см, «поза лектора») [11].

Для статистической оценки полученных данных в ходе исследования использовали программу Microsoft Excel 2019, онлайн-калькулятор для расчета статистических критериев <https://medstatistic.ru/calculators.html>, а также лицензионную программу Statistica 10.0 for Windows. При статистической обработке количественных показателей нормальность распределения выборок проверяли с помощью критерия Шапиро – Уилка. Поскольку характер распределения переменных отличался от нормального, для сравнения двух независимых выборок использовали непараметрический критерий Вилкоксона. Параметр рассчитывался для каждой референтной и опытной группы относительно группы контроля. Дополнительно критерий Вилкоксона рассчитывали для образцов-лидеров (по активности превосходивших один из препаратов сравнения) относительно препаратов сравнения. Данные представлены в виде среднего арифметического (M), медианы (Me), дисперсии (S^2), среднеквадратического отклонения (SD), коэффициента вариации (Cv), стандартной ошибки (m) [12–17]. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

Животные группы контроля в ходе эксперимента демонстрировали классическую модель проявления каталептогенного действия типичного антипсихотика галоперидола. При изучении возможности нивелирования каталептогенного действия галоперидола трициклическим антидепрессантом амитриптилином установлено, что в результате введения препарата в сравнении с группой контроля каталепсия на 15-й минуте уменьшается на 16,46 %, на 30-й минуте – на 20,45 %, на 60-й минуте – на 21,39 %, на 120-й минуте – на 23,86 %, при назначении селективного ингибитора обратного захвата серотонина флуоксетина – соответственно на 29,27, 31,82, 35, 29 и 38,07 % (таблица).

Замещенные фурированные дигидропидин-2-тиолы с лабораторными шифрами CV-133 и AZ-381 не показали статистически значимых результатов. При назначении остальных образцов

Влияние опытных образцов и референтов на степень выраженности индуцированной галоперидолом катаlepsии

The influence of experimental samples and referents on the severity of haloperidol-induced catalepsy

Соединение (группа)	M	Me	S ²	SD	Cv	m	p
1	2	3	4	5	6	7	8
Контроль							
15 мин	16,4	16,0	2,04	1,43	0,09	0,45	
30 мин	17,6	17,5	0,49	0,7	0,04	0,22	
60 мин	18,7	18,5	0,68	0,82	0,04	0,26	
120 мин	19,7	20,0	0,23	0,58	0,03	0,15	
Амитриптилин							
15 мин	13,7	14,0	1,12	1,06	0,08	0,34	<0,01
30 мин	14,0	14,0	0,89	0,94	0,07	0,30	<0,01
60 мин	14,7	14,5	0,94	1,06	0,07	0,34	<0,01
120 мин	15,0	15,0	0,07	0,94	0,06	0,3	<0,01
Флуоксетин							
15 мин	11,6	11,5	1,38	1,17	0,10	0,37	<0,01
30 мин	12,0	12,0	1,33	1,15	0,10	0,37	<0,01
60 мин	12,1	12,0	0,77	0,88	0,07	0,28	<0,01
120 мин	12,2	12,0	1,07	1,03	0,08	0,33	<0,01
CV-133							
15 мин	16,5	17,0	2,06	1,43	0,09	0,45	>0,05
30 мин	18,0	18,0	3,11	1,76	0,10	0,56	>0,05
60 мин	18,2	18,5	2,62	1,62	0,09	0,51	>0,05
120 мин	19,8	20,0	0,18	0,42	0,02	0,13	>0,05
AZ-381							
15 мин	16,3	16,5	0,68	0,82	0,05	0,26	>0,05
30 мин	17,7	18,0	0,23	0,48	0,03	0,15	>0,05
60 мин	17,9	18,0	4,32	2,08	0,12	0,66	>0,05
120 мин	19,5	19,5	0,28	0,53	0,03	0,17	>0,05
d02-26							
15 мин	15,1	15,5	1,66	1,29	0,09	0,41	<0,05
30 мин	15,2	15,0	3,29	1,81	0,12	0,57	<0,01
60 мин	15,7	15,5	5,12	2,26	0,14	0,72	<0,01
120 мин	17,2	18,0	1,29	1,14	0,07	0,36	<0,01
AZ-618							
15 мин	14,1	14,0	0,77	0,88	0,06	0,28	<0,01
30 мин	14,8	15,0	3,96	1,99	0,13	0,63	<0,01
60 мин	16,9	17,0	0,77	0,88	0,05	0,28	<0,01
120 мин	16,0	16,5	4,44	2,11	0,13	0,67	<0,01
CV-103							
15 мин	14,7	15,0	2,23	1,49	0,10	0,47	<0,05
30 мин	15,1	15,0	0,99	0,99	0,07	0,31	<0,01
60 мин	16,9	17,0	1,21	1,10	0,07	0,35	<0,01
120 мин	14,8	15,0	2,84	1,69	0,11	0,53	<0,01
d02-20							
15 мин	12,4	12,5	1,38	1,17	0,09	0,37	<0,01
30 мин	12,2	12,0	0,62	0,79	0,06	0,25	<0,01
60 мин	13,0	13,5	1,56	1,25	0,10	0,39	<0,01
120 мин	11,7	12,0	1,12	1,06	0,09	0,34	<0,01
AZ-127							
15 мин	8,7	8,5	0,68	0,82	0,09	0,26	<0,01
30 мин	8,9	9,0	0,77	0,88	0,10	0,28	<0,01

1	2	3	4	5	6	7	8
60 мин	9,0	9	0,67	0,82	0,09	0,26	<0,01
120 мин	9,8	9,5	0,84	0,92	0,09	0,29	<0,01
AZ-128							
15 мин	7,3	7,0	0,46	0,67	0,09	0,21	<0,01
30 мин	7,7	8,0	0,46	0,67	0,09	0,21	<0,01
60 мин	8,3	8,0	0,46	0,67	0,08	0,21	<0,01
120 мин	8,3	8,0	0,46	0,67	0,08	0,21	<0,01

наблюдалось статистически значимое уменьшение каталепсии, вызванной введением галоперидола: образец d02-26 снижал время нахождения животных в «позе лектора» на 15-й минуте наблюдения на 7,93 %, на 30-й минуте – на 13,64 %, на 60-й минуте – на 16,04 %, на 120-й минуте – на 12,69 %, образец AZ-618 – на 14,02, 15,91, 9,63 и 18,78 % соответственно, образец CV-103 – на 10,37, 14,2, 9,63 и 24,87 % соответственно, образец d02-20 – на 24,39, 30,68, 30,48 и 40,61 % соответственно, образец AZ-127 – на 46,95, 49,43, 51,87 и 50,25 % соответственно; наибольшую эффективность показал образец AZ-128, уменьшавший каталепсию соответственно на 55,49, 56,25, 55,61 и 57,87 %. Эффективность образца d02-20 была выше, чем активность референтного препарата амитриптилина ($p < 0,01$ в каждой временной точке), веществ AZ-127 и AZ-128 – больше, чем активность амитриптилина и флуоксетина ($p < 0,01$ в каждой временной точке).

Предварительный анализ массива данных научной литературы последних лет показывает повышенный интерес исследователей к соединениям класса производных цианотиоацетамида. За минувшее десятилетие отдельные авторы работали над вопросами изучения различных аспектов психотропного действия гетероциклических производных цианотиоацетамида – гидрированные пиридин-2-тиолы, конденсированные производные, в том числе гидрированные пиридо[2,1-b]тиадиазины, показано их адаптагенное, антидепрессантное, аналептическое, психостимулирующее действие [4–8, 13]. Это подтверждает высокую и разнонаправленную биологическую активность, а также перспективность изучения данного класса соединений. В серии проведенных нами ранее экспериментальных исследований образцы уже подтвердили наличие тимоаналептического эффекта, в частности, в тесте подвешивания за хвост и вынужденного плавания по Порсолту. При этом большинство опытных образцов проявили эффективность выше, нежели препараты сравнения (амитриптилин, флуоксетин). В тесте темно-светлой камеры соединение AZ-128 показало большую анксиолитическую активность,

чем бромдигидрохлорфенилбензодиазепин [12]. Вышеописанные факты хорошо соотносятся с результатами, полученными в данной работе, что в очередной раз подтверждает высокую эффективность образцов-лидеров.

Заключение

Проведенное доклиническое рандомизированное контролируемое исследование *in vivo* антидепрессивной активности новых веществ ряда замещенных фурилированных азотсодержащих гетероциклических производных альфа-цианотиоацетамида в тесте индуцированной галоперидолом каталепсии позволило заключить следующее: абсолютными лидерами среди опытных образцов оказались соединения AZ-127 и AZ-128, которые показали большую эффективность, чем препараты сравнения амитриптилин и флуоксетин ($p < 0,01$ в каждой временной точке). Высокую активность также показал образец d02-20, превысив эффективность амитриптилина ($p < 0,01$ относительно показателей амитриптилина в каждой временной точке).

Список литературы

1. Суббота В.С., Бибик Е.Ю. Потенциальные биомишени для создания новых антидепрессантных средств. *Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова*. 2022;20(2):127–132.
2. Вазагаева Т.И., Ахапкин Р.В., Александровский Ю.А. Роль мозгового нейротрофического фактора в возникновении эффектов антидепрессантов при терапии депрессии. *Вестн. РАМН*. 2019;74(1):20–28. doi: 10.15690/vramn1107
3. Мифтахова А.Ф., Никитина И.Л., Габидуллин Р.А. Изучение механизма антидепрессивного действия нового производного 1-(тиетанил-3) имидазолов в тестах нейрофармакологического взаимодействия. *Мед. вестн. Башкортостана*. 2021;16(1):52–57.
4. Бочев А.В. Экспериментальное доклиническое исследование анальгетической активности 3-циано-1,4-дигидропиридинов, производных цианотиоацетамида, в тесте тепловой иммерсии хвоста при

погружении в горячую воду. *Дальневост. мед. ж.* 2024;(2):45–49. doi: 10.35177/1994-5191-2024-2-8

5. Биби́к Е.Ю., Некраса И.А., Деменко А.В., Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Старцева А.С. Особенности влияния отдельных производных тетрагидропиридо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазина на эффекты леводопы в тесте подвешивания за хвост. *Кубан. науч. мед. вестн.* 2020;27(3):65–77. doi: 10.25207/1608-6228-2020-27-3-65-77

6. Биби́к Е.Ю., Ярошевская О.Г., Девдера А.В., Деменко А.В., Захаров В.В., Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. Поиск средств с противовоспалительной активностью среди производных тетрагидропиридо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазина. *Хим.-фармац. ж.* 2017;51(8):16–19. doi: 10.1007/s11094-017-1669-1

7. Bibik E.Yu., Saphonova A.A., Yeryomin A.V., Frolov K.A., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. Study of analeptic activity of tetrahydropyrido [2,1-*b*] [1,3,5] tiadiazine derivatives. *Research Results in Pharmacology.* 2017;3(4):20–25. doi: 10.18413/2313-8971-2017-34-20-25

8. Биби́к Е.Ю., Некраса И.А., Деменко А.В., Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. Изучение адаптагенной активности производных тетрагидропиридо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазина. *Бюл. сиб. мед.* 2019;18(3):21–28. doi: 10.20538/1682-0363-2019-3-21-28

9. Rice W.G., Turpin J.A., Schaeffer C.A., Graham L., Clanton D., Buckheit R.W., Zaharevitz D., Summers M.F., Wallqvist A., Covell D.G. Evaluation of selected chemotypes in coupled cellular and molecular target-based screens identifies novel hiv-1 zinc finger inhibitors. *J. Med. Chem.* 1996;39(19):3606–3616. doi: 10.1021/jm960375o

10. Norman D.D., Ibezim A., Scott W.E., White S., Parrill A.L., Baker D.L. Autotaxin inhibition: Development and application of computational tools to identify site-selective lead compounds. *Bioorg. Med. Chem.* 2013;21(17):5548–5560. doi: 10.1016/j.bmc.2013.05.061

11. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.: Гриф и К, 2012. 944 с.

12. Суббота В.С. Исследование анксиолитического действия новых дигидропиридин-2-тиолов производных цианотиоацетамида в классическом фармакологическом тесте «темно-светлая камера». *Современные достижения химико-биологических наук в профилактической и клинической медицине: сб. тр. конф., Санкт-Петербург, 7–8 декабря 2023 г.* СПб.: Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, 2023. С. 143–149.

13. Некраса И.А. Оценка антидепрессантного, адаптогенного и аналептического эффекта отдельных производных тетрагидропиридо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазина: обзор результатов собственных

исследований. *Международ. научно-исслед. ж.* 2023; (8):88. doi: 10.23670/IRJ.2023.134.133

14. Гарибова Т.Л., Крайнева В.А., Воронина Т.А. Поведенческие экспериментальные модели депрессии. *Фармакокинет. и фармакодинам.* 2017;3:14–19.

15. Борозденко Д.А., Хованова С.С., Киселева Н.М., Негребский В.В. Моделирование депрессии. *Рос. мед. ж.* 2019;25(3):176–180. doi: 10.18821/0869-2106-2019-25-3-176-180

16. Вальдман Е.А., Крайнева В.А., Котельникова С.О., Садовский М.С. Модель «выученной беспомощности» у крыс: возможности и ограничения при оценке депрессивно-подобного состояния и эффектов антидепрессантов. *Биомедицина.* 2021;17(2):22–34. doi: 10.33647/2074-5982-17-2-22-34

17. Бочева А.А., Биби́к Е.Ю., Кривоколыско С.Г. Исследование болеутоляющей активности новых частично гидрированных пиридинов, производных α-цианотиоацетамида в фармакологическом тесте тепловой иммерсии хвоста на белых крысах. *Науч.-мед. вестн. Центр. Черноземья.* 2023;24(3):37–43. doi: 10.18499/1990-472X-2023-24-3-37-43

References

1. Subbota V.S., Bibik E.Yu. Potential biological targets for the creation of new antidepressant drugs. *Morfologicheskii al'manakh imeni V.G. Koveshnikova = Morphological almanac named after V.G. Koveshnikov.* 2022;20(2):127–132. [In Russian].

2. Vazagaeva T.I., Akhapkin R.V., Alexandrovsky Yu.A. The role of brain-derived neurotrophic factor in mediating the action of antidepressants in the treatment of depression. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2019;74(1):20–28. [In Russian]. doi: 10.15690/vramn1107

3. Miftakhova A.F., Nikitina I.L., Gabidullin R.A. Study of anti-depressive action mechanism of a new derivative of 1- (thietanyl-3) imidazoles in tests of neuropharmacological interaction. *Meditinskiiy vestnik Bashkortostana = Medical Herald of Bashkortostan.* 2021;16(1):52–57. [In Russian].

4. Bochev A.V. Experimental preclinical study of analgesic activity of 3-cyano-1,4-dihydropyridines, cyanothioacetamide derivatives, in tail heat immersion test submerged in hot water. *Dal'nevostochnyy meditsinskiiy zhurnal = Far East Medical Journal.* 2024;(2):45–49. [In Russian]. doi: 10.35177/1994-5191-2024-2-8

5. Bibik E.Yu., Nekrasa I.A., Demenko A.V., Frolov K.A., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Startseva A.S. Peculiarities of the effect of individual tetrahydropyrido[2,1-*b*][1,3,5]thiadiazine derivatives on the effects of levodopa in the tail suspension test. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiiy vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2020;27(3):65–77. [In Russian]. doi: 10.25207/1608-6228-2020-27-3-65-77

6. Bibik E.Yu., Yaroshevskaya O.G., Devdera A.V., Demenko A.V., Zakharov V.V., Frolov K.A., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. Search for anti-inflammatory agents in the tetrahydropyrido[2,1-b][1,3,5]-thiadiazine series. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal = Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2017;51(8):16–19. [In Russian]. doi: 10.1007/s11094-017-1669-1
7. Bibik E.Yu., Saphonova A.A., Yeryomin A.V., Frolov K.A., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. Study of analeptic activity of tetrahydropyrido [2,1-b] [1,3,5] tiadiazine derivatives. *Research Results in Pharmacology*. 2017;3(4):20–25. doi: 10.18413/2313-8971-2017-34-20-25
8. Bibik E.Yu., Nekrasa I.A., Demenko A.V., Frolov K.A., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. Studying the adaptogenic activity of a series of tetrahydropyrido[2,1-b] [1,3,5] thiadiazine derivatives. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*. 2019;18(3):21–28. [In Russian]. doi: 10.20538/1682-0363-2019-3-21-28
9. Rice W.G., Turpin J.A., Schaeffer C.A., Graham L., Clanton D., Buckheit R.W., Zaharevitz D., Summers M.F., Wallqvist A., Covell D.G. Evaluation of selected chemotypes in coupled cellular and molecular target-based screens identifies novel hiv-1 zinc finger inhibitors. *J. Med. Chem.* 1996;39(19):3606–3616. doi: 10.1021/jm960375o
10. Norman D.D., Ibezim A., Scott W.E., White S., Parrill A.L., Baker D.L. Autotaxin inhibition: Development and application of computational tools to identify site-selective lead compounds. *Bioorg. Med. Chem.* 2013;21(17):5548–5560. doi: 10.1016/j.bmc.2013.05.061
11. Guidelines for conducting preclinical studies of medicines. Moscow: Grif and K, 2012. 944 p. [In Russian].
12. Subbota V.S. Investigation of the anxiolytic effect of new dihydropyridine-2-thiols of cyanothioacetamide derivatives in the classical pharmacological test “dark-light chamber”. *Modern achievements of chemical and biological sciences in preventive and clinical medicine: proc. conf.*, Saint-Petersburg, December 7–8, 2023. Saint-Petersburg: I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University, 2023. 143–149. [In Russian].
13. Nekrasa I.A. An evaluation of antidepressant, adaptogenic and analeptic effects of selected tetrahydropyrido[2,1-b][1,3,5]thiadiazine derivatives: a review of the results of the own studies. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal = International Research Journal*. 2023;(8):88. [In Russian]. doi: 10.23670/IRJ.2023.134.133
14. Garibova T.L., Kraineva V.A., Voronina T.A. Animal models of depression. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2017;3:14–19. [In Russian].
15. Borozdenko D.A., Khovanova S.S., Kiseleva N.M., Negrebetsky V.V. Modeling depression. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal = Medical Journal of the Russian Federation*. 2019;25(3):176–180. [In Russian]. doi: 10.18821/0869-2106-2019-25-3-176-180
16. Waldman E.A., Kraineva V.A., Kotelnikova S.O., Sadovsky M.S. The “learned helplessness” model in rats: possibilities and limitations in assessing a depressive-like state and effects of antidepressants. *Biomeditsina = Biomedicine*. 2021;17(2):22–34. [In Russian]. doi: 10.33647/2074-5982-17-2-22-34
17. Bocheva A.A., Bibik E.Yu., Krivokolysko S.G. Study of the analgesic activity of new partially hydrogenated pyridines, α -cyanothioacetamide derivatives in the pharmacological tail heat immersion test on white rats. *Nauchno-meditsinskiy vestnik Tsentral'nogo Chernozem'ya = Scientific and Medical Bulletin of the Central Black Earth Region*. 2023; 24(3):37–43. [In Russian]. doi: 10.18499/1990-472X-2023-24-3-37-43

Сведения об авторах:

Суббота Владислав Сергеевич, ORCID: 0009-0007-6050-4031, e-mail: projorik56@gmail.com
Бибик Елена Юрьевна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-2622-186X, e-mail: helen_bibik@mail.ru
Кривоколыско Сергей Геннадиевич, д.х.н., проф., ORCID: 0000-0001-9879-9217, e-mail: ksg-group-lugansk@mail.ru

Information about the authors:

Vladislav S. Subbota, ORCID: 0009-0007-6050-4031, e-mail: projorik56@gmail.com
Elena Yu. Bibik, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-2622-186X, e-mail: helen_bibik@mail.ru
Sergey G. Krivokolysko, doctor of chemical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-9879-9217,
e-mail: ksg-group-lugansk@mail.ru

Поступила в редакцию 09.01.2025
После доработки 21.02.2025
Принята к публикации 21.03.2025

Received 09.01.2025
Revision received 21.02.2025
Accepted 21.03.2025

Влияние метаданных компьютерно-томографических исследований головного мозга на производительность работы сервисов искусственного интеллекта: пилотное исследование

А.Н. Хоружая, Д.В. Кулиговский, Ю.А. Васильев

*Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий
Департамента здравоохранения города Москвы
127051, г. Москва, ул. Петровка, 24, стр. 1*

Резюме

Цель исследования – оценить влияние метаданных, добавляемых к обучающему набору данных, на производительность работы системы искусственного интеллекта, направленной на работу с диагностическими изображениями головного мозга. **Материал и методы.** В качестве основы использовали расширенный набор компьютерных томограмм головного мозга с наличием и отсутствием признаков внутричерепного кровоизлияния, дополненный клиническими и техническими параметрами. Из набора выбрали 176 исследований (106 – для обучения, 70 – для тестирования), которые специальным образом подготовили для подачи в нейронную сеть: сегментировали с выделением области интереса (головной мозг), нормализовали, удалили фон. В качестве базовой нейронной сети использовали нейросетевую архитектуру ResNet10, способную анализировать трехмерные медицинские изображения. Она была объединена с другой нейронной сетью для формирования архитектуры ResNet10_Meta, которая с помощью подхода One-Hot-Enconding (ONE) подключает к анализу непосредственно изображений другие метаданные. В качестве метаданных выбрали четыре параметра: Manufacturer, SliceThickness, PatientAge, XrayTubeCurrent. **Результаты.** Проведено 12 экспериментов по обучению нейронной сети с поочередным присоединением одного, двух или всех дополнительных параметров. Модель с добавлением параметра XTube продемонстрировала наиболее высокую специфичность (82,3 %, 95%-й доверительный интервал (95 % ДИ) [69,6–94,9]), превосходя базовую модель Baseline без подключения дополнительных метаданных (специфичность 79,4 %, 95 % ДИ [66,0–92,8]). Чувствительность модели с добавлением нескольких метаданных (XTube + SliceT) была сравнительно больше (69,7 %, 95 % ДИ [54,5–84,9]), чем модели Baseline. Модель с добавлением всех метаданных «All params» существенных улучшений не продемонстрировала. Однако все найденные различия оказались статистически незначимыми ($p > 0,05$). **Заключение.** Наши данные продемонстрировали отсутствие статистически значимых различий в производительности нейронной сети, анализирующей диагностические изображения без учета или с учетом метаданных, добавляемых к обучающему набору данных. Тем не менее данное исследование пилотное и проведено на ограниченной выборке, поэтому еще предстоит выяснить, могут ли коммерчески доступные инструменты искусственного интеллекта быть абсолютно нечувствительными к техническим характеристикам изображений.

Ключевые слова: компьютерная томография, искусственный интеллект, внутричерепные кровоизлияния, головной мозг, наборы данных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках НИОКР «Разработка платформы подготовки наборов данных лучевых диагностических исследований» (№ ЕГИСУ: 123031500003-8) в соответствии с Приказом от 21.12.2022 № 1196 «Об утверждении государственных заданий, финансовое обеспечение которых осуществляется за счет средств бюджета города Москвы государственным бюджетным (автономным) учреждениям подведомственным Департаменту здравоохранения города Москвы, на 2023 год и плановый период 2024 и 2025 годов» Департамента здравоохранения города Москвы.

Автор для переписки. Хоружая А.Н., e-mail: khoruzhayaAN@zdrav.mos.ru

Для цитирования. Хоружая А.Н., Кулиговский Д.В., Васильев Ю.А. Влияние метаданных компьютерно-томографических исследований головного мозга на производительность работы сервисов искусственного интеллекта: пилотное исследование. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(2):132–141. doi: 10.18699/SSMJ20250214

The impact of brain computed tomography metadata on the performance of diagnostic artificial intelligence services: a pilot study

A.N. Khoruzhaya, D.V. Kuligovskiy, Yu.A. Vasilev

Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies
of the Moscow Health Care Department
127051, Moscow, Petrovka st., 24/1

Abstract

The aim of the study is to evaluate the impact of metadata added to the training dataset on the performance of an artificial intelligence system aimed at working with diagnostic brain images. **Material and Methods.** An expanded set of computed tomography scans of the brain with and without signs of intracranial haemorrhage, supplemented with clinical and technical parameters, was used as a basis. From the dataset, 176 studies were selected (106 for training, 70 for testing), which were specially prepared for input into the neural network: they were segmented with the region of interest (the brain) highlighted, normalized, and the background was removed. The ResNet10 neural network architecture, which is capable of analyzing 3D medical images, was used as the underlying neural network. It was combined with another neural network to form the ResNet10_Meta architecture, which, using a One-Hot-Encoding (OHE) approach, connects other metadata to analyze images directly. Four parameters were selected as metadata: 'Manufacturer', 'SliceThickness', 'PatientAge', and 'XrayTubeCurrent'. **Results.** Twelve experiments were conducted to train the neural network with one, two, or all of the additional parameters added alternately. The model with the addition of the 'XTube' parameter showed the highest specificity (82.3 %, 95 % confidence interval (95 % CI) [69.6–94.9]), outperforming the Baseline model without additional metadata (specificity 79.4 %, 95 % CI [66.0–92.8]). The 'XTube + SliceT' model with the addition of multiple metadata showed comparatively higher sensitivity (69.7 %, 95 % CI [54.5–84.9]) relative to Baseline model. The model with the addition of all metadata 'All params' did not show significant improvements. However, all differences found were statistically insignificant ($p > 0.05$). **Conclusions.** Our data demonstrated that there were no statistically significant differences in the performance of a neural network analyzing diagnostic images without or with metadata added to the training dataset. However, this study is pilot and was conducted on a limited sample, so it remains to be seen whether commercially available artificial intelligence tools can be completely insensitive to image specifications.

Key words: computed tomography, intracranial hemorrhage, artificial intelligence, brain, training dataset.

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

Financing. This work was carried out as part of the research and development effort titled "Development of a platform to generate data sets containing diagnostic imaging studies" (USIS No.: 123031500003-8) in accordance with the Order No. 1196 dated December 21, 2022 "On approval of state assignments funded by means of allocations from the budget of the city of Moscow to the state budgetary (autonomous) institutions subordinate to the Moscow Health Care Department, for 2023 and the planned period of 2024 and 2025" issued by the Moscow Health Care Department.

Correspondence author. Khoruzhaya A.N., e-mail: khoruzhayaAN@zdrav.mos.ru

Citation. Khoruzhaya A.N., Kuligovskiy D.V., Vasilev Yu.A. The impact of brain computed tomography metadata on the performance of diagnostic artificial intelligence services: a pilot study. *Sibirskij nauchnyj medicinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(2):132–141. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250214

Введение

Нагрузка на врачей-рентгенологов непрерывно увеличивается, превышая рост количества новых специалистов данного профиля. Для того чтобы рентгенологам было проще поддерживать высокую производительность труда, активно разрабатываются и внедряются в клиническую деятельность различные системы поддержки принятия решений с использованием искусственного интеллекта (системы искусственного интеллекта,

СИИ) [1]. В своей типичной реализации СИИ, которые обучены искать определенную патологию, обрабатывают медицинские изображения сразу после того как они были сделаны, размечают их, выделяя патологические области, и формируют текстовый ответ, который приходит рентгенологу вместе с обработанной СИИ и нативной сериями [2–4], ранжируют списки исследований для описания, подсвечивая те, где есть неотложная патология (т.е. осуществляют триаж) [5]. Также СИИ могут производить разметку естественных ана-

томических структур (измерять размеры, объем, степень смещения и прочее) – то, что рентгенолог обычно делает вручную [6, 7].

Несмотря на большие ожидания от подобных СИИ и потенциальные преимущества их использования, из-за некоторых ограничений их не сразу можно встроить в рутинную практику [8]. Например, чтобы диагностическая ценность СИИ была высокой, метрики их работы должны достигать оптимальных значений, что требует использования больших и разнообразных обучающих наборов данных [9, 10]. Влияют и погрешности при составлении наборов данных [11], и плохая обобщаемость [12], и ограниченное количество клинических валидационных исследований, где в режиме реальной клинической практики СИИ проходили бы «боевое тестирование» [13]. Некорректный анализ СИИ диагностического исследования вместо помощи может затруднить работу врача, вынуждая его уделять дополнительное внимание ложноположительным результатам или меньшее – ложноотрицательным, что может привести к большему количеству пропусков патологий [14].

Помимо чисто технических и инфраструктурных сложностей имеется множество данных, когда СИИ с изначально высокими метриками точности работы встраивался в клинический поток исследований, и его показатели падали. Особенно часто это наблюдается в отношении специфичности [15, 16]. Причин может быть несколько. Во-первых, в условиях рутинной практики встречается гораздо больше, чем в обучающих или валидационных наборах данных, исследований с различными артефактами, что осложняет корректную обработку изображений для СИИ. Во-вторых, исследования, выполненные на разных моделях диагностического оборудования от разных производителей, имеют технические характеристики, отличающиеся друг от друга. Особенно это заметно для компьютерной томографии (КТ). Разнообразие фильтров реконструкций, значений силы тока трубки, толщины срезов и других метаданных может влиять на метрики работы СИИ [17], поскольку они изменяют характеристики самих изображений [18–20]. Тем не менее достоверной исчерпывающей информации на этот счет пока нет.

Мы предположили, что добавление к наборам данных, предназначенных для обучения СИИ и содержащих диагностические изображения с наличием или отсутствием патологии, некоторых метаданных, которые относятся к техническим параметрам КТ, помогут улучшить метрики точности. В качестве наиболее показательного и простого для обучения нейронных сетей примера

была выбрана КТ головного мозга с признаками внутричерепных кровоизлияний [21]. Таким образом, целью нашей работы стала оценка влияния метаданных, добавляемых к обучающему набору данных, на производительность работы СИИ, направленной на диагностику внутричерепных кровоизлияний.

Материал и методы

Формирование наборов данных для обучения и тестирования

В качестве основы использован расширенный набор КТ головного мозга с наличием и отсутствием признаков внутричерепного кровоизлияния, дополненный клиническими и техническими параметрами [22]. Набор состоял из 800 КТ, из которых 400 исследований содержали кровоизлияния и 400 были без признаков патологии. Среди технических метаданных, которые теоретически подходили для дальнейшего анализа, содержались следующие параметры: фильтр реконструкции (ConvolutionKernel), описание серии (SeriesDescription), толщина среза (SliceThickness), производитель (Manufacturer), напряжение на трубке (KVP), сила тока трубки (XRayTubeCurrent), возраст пациента (Patient Age).

Для формирования из данного набора обучающей и тестовой выборки мы исключили серии, содержащие артефакты от движений и металлических конструкций, с толщиной срезов более 2,5 мм, а также реконструированные с использованием «костного» фильтра. В тренировочную выборку вошло 106 исследований с соотношением классов 50 на 50 (53 исследования без патологии, 53 исследования с кровоизлияниями), из них 90 использовались для обучения и 16 – для проверки. В тестовую выборку вошло 70 исследований (35 исследований без патологий, 35 исследований с кровоизлияниями). Тренировочная и тестовая выборки также балансировались с учетом метаданных. По этой причине было взято только 176 КТ из 800, содержащихся в исходном наборе данных. В нем преобладал производитель Toshiba (596 исследований), другие же производители были представлены в гораздо меньшем количестве: GE Medical Systems – 95 исследований, Siemens – 87 исследований, Philips – 22 исследования. Перевес томографов производителя Toshiba, в целом, соответствует российскому ландшафту диагностического оборудования, поэтому было принято решение выполнить балансировку обучающей и тестовой выборок по параметру Manufacturer (рис. 1).

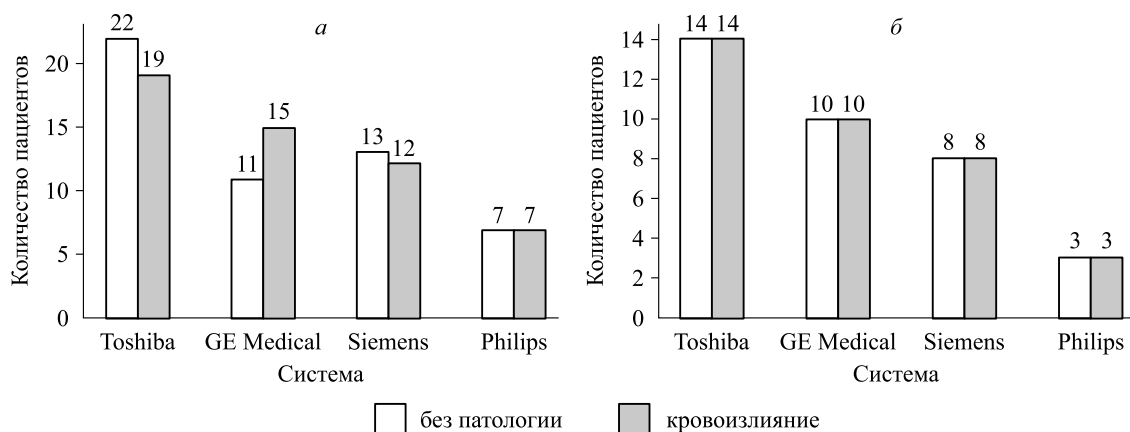


Рис. 1. Разбиение исследований по параметру «Manufacturer» в обучающей (а) и тестовой (б) выборке

Fig. 1. Characterisation of brain computed tomography scans according to the parameter 'Manufacturer' in the training (a) and test samples (б)

Подготовка КТ-исследований для подачи в нейронную сеть

Для выделения области интереса (ROI) и стандартизации исследований применяли сегментацию мозга. Использовали предобученную нейронную сеть U-net, которая способна выделять на бесконтрастной КТ одновременно 11 внутричерепных структур. Код модели и веса, полученные после обучения, доступны в репозитории Github [23]. Процесс перевода масок из детального представления в бинарное показан на рис. 2. После наложения масок перед подачей в нейронную сеть на томограммах удаляли фоновые структуры (CropForeground), масштабировали значения пикселей в диапазоне $[-20, 200]$ (ScaleIntensityRange), выходное расстояние меж-

ду вокселями приводили к значению 2.0 для высоты и ширины, 1.5 – для оси глубины (Spacing), а также нормализовали значения пикселей в диапазоне $[0, 1]$ (Normalize) перед входом в нейронную сеть. Далее полученные предобработанные исследования (рис. 3) использовали для обучения нейронной сети.

Нейронная сеть для анализа диагностических изображений с классификатором

Для того чтобы исследовать влияние метаданных на работу СИИ, направленной на анализ диагностических изображений, выбрана нейросетевая архитектура ResNet10 (3D). ResNet10 состоит из четырех блоков, размер каждого из которых составляет 64, 128, 256, 512 фильтров. На вход

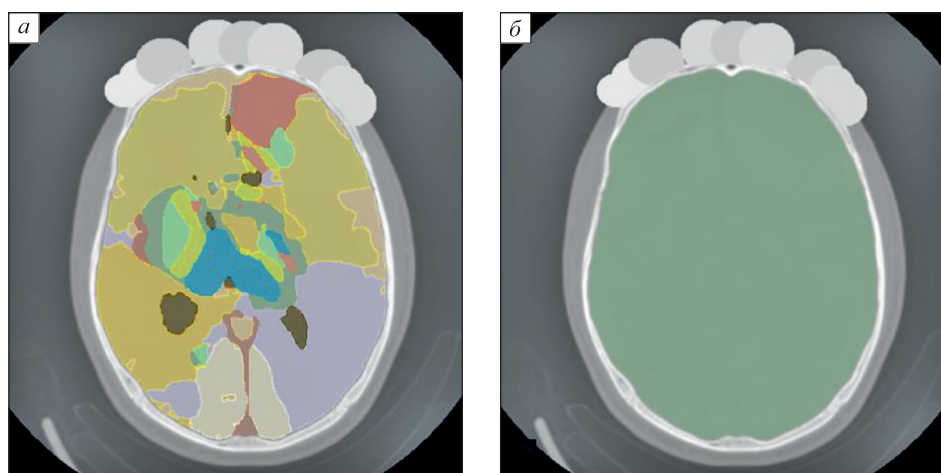


Рис. 2. Перевод маски (а) в бинарное представление (б)

Fig. 2. Translating a mask (a) into a binary representation (б)

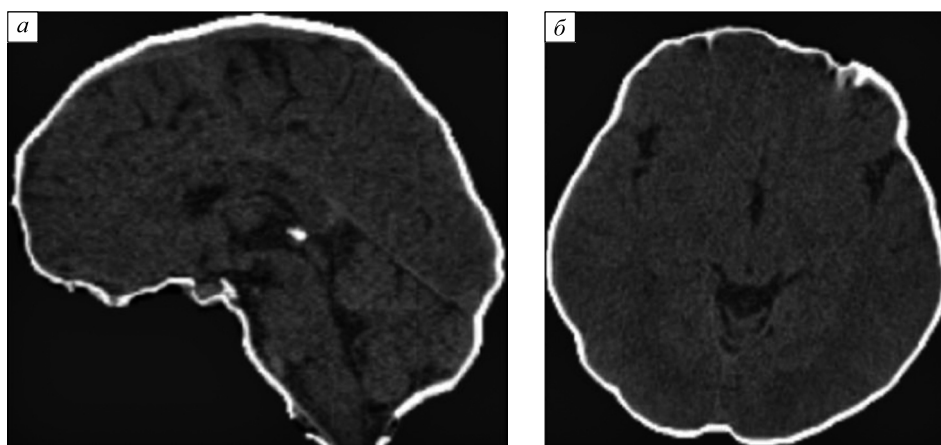


Рис. 3. КТ-исследование (сагиттальная (а) и аксиальная (б)) плоскость, готовое для подачи на нейронную сеть после предобработки

Fig. 3. A computed tomography scan (sagittal (a) and axial planes (b)) ready to feed to the neural network after pre-processing

подается одноканальное трехмерное изображение, на выходе модель прогнозирует два класса (норма или кровоизлияние). Обучение построено на PyTorch, в качестве оптимизатора использовали RAdam, начальная скорость обучения составляла $5e-5$, каждые две эпохи она снижалась на 10 %, всего прошло 12 эпох обучения.

Выбор метаданных

Из всех представленных в наборе технических метаданных мы выбрали четыре параметра для проверки их влияния на работу нейронной сети: «Manufacturer», «SliceThickness», «PatientAge», «XrayTubeCurrent». Тег «Manufacturer» содержит наименование компании-производителя оборудования, на котором выполнено исследование, т.е., по сути, уже объединяет в себе информацию, которая находится в тегах «ConvolutionKernel» и «KVP», поскольку эти значения у каждого производителя свои и почти не варьируют от модели к модели. Тег «SliceThickness» описывает толщину среза, с которой выполнено сканирование, «PatientAge» содержит информацию о возрасте пациента, «XrayTubeCurrent» показывает силу тока, протекающего через рентгеновскую трубку КТ-аппарата.

Кодирование метаданных для подключения

Для кодирования метаданных применен подход One-Hot-Encoding (ОНЕ), который основывается на создании бинарных признаков, показывающих принадлежность к уникальному значению. Возраст мы разделили на четыре интервала, согласно классификации ВОЗ: 0–44 (молодой возраст), 44–59 (средний возраст), 60–75

(пожилой возраст), более 75 лет (старческий возраст). Предположим, возраст пациента 56 лет, он попадает во второй интервал. Тогда число кодируется в ОНЕ следующим образом: [0., 1., 0., 0.] (для второго интервала 1, для других 0). Для тега «Manufacturer» также выбрано четыре интервала, поскольку в наборе данных представлено четыре компании-производителя. Тег «SliceThickness» разделен на четыре интервала для балансировки по частоте встречаемости: в первый интервал вошли срезы толщиной 0,5 мм, во второй – 0,625 и 0,75 мм, в третий – 1 мм, в четвертый – 1,25, 1,5, 2,0 и 2,5 мм. Для тега «XRayTubeCurrent» выбраны интервалы 0–110, 111–200, 201–305 и более 305 мА с целью сформировать равномерные по количеству исследований интервалы для тренировочной и тестовой выборок (т.е. также сбалансировать) (рис. 4).

Подключение метаданных к нейронной сети

Мы объединили в единую архитектуру ResNet10_Meta две нейронные сети, одна из которых, ResNet10, анализирует диагностические исследования в 3D, а вторая принимает закодированные в формат ОНЕ метаданные, соответствующие обрабатываемому исследованию. На вход ResNet10_Meta подаются диагностическая серия и метаданные. Признаки, полученные от двух нейронных сетей, объединяются в один вектор, и предсказывается класс (кровоизлияние или норма). Этот подход позволил реализовать и оценить способность нейронной сети находить взаимосвязь между изображением и метаданными.

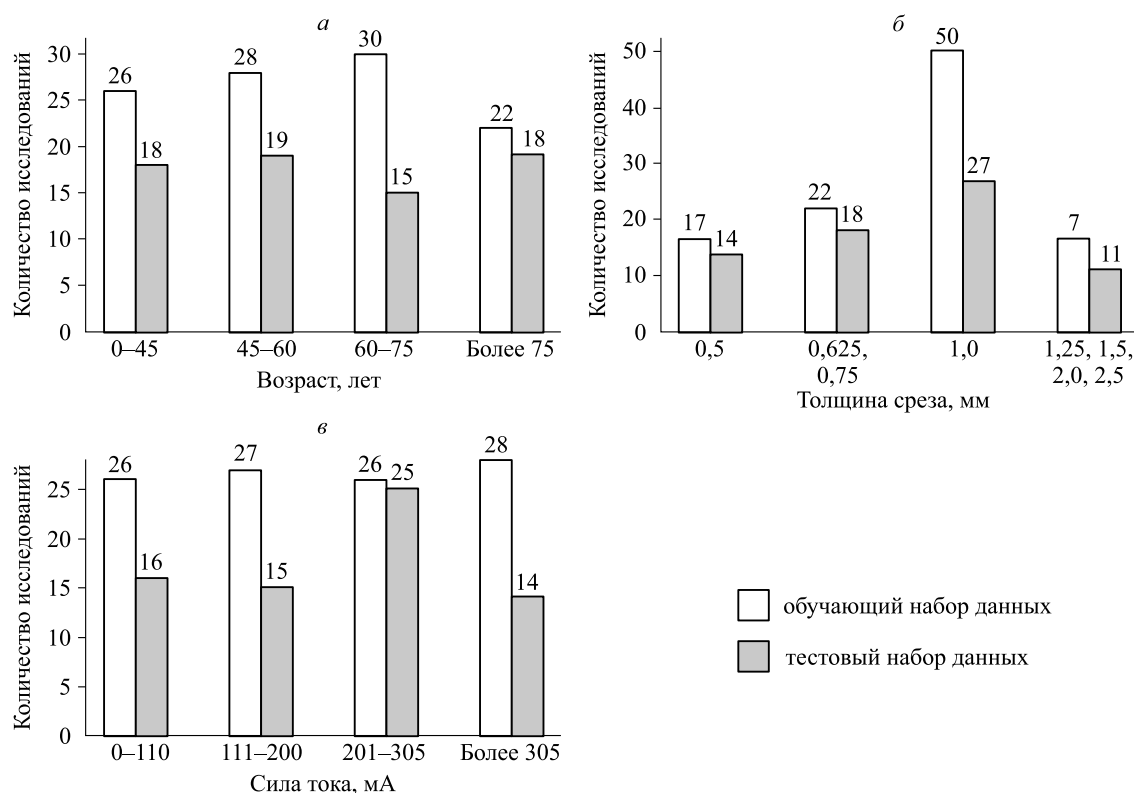


Рис. 4. Распределение возрастов (а), толщин срезов (б) и сил тока (в) в обучающем и тестовом наборе данных
Fig. 4. Distribution of age (a), slice thickness (б) and current strength (в) in the training and test datasets

Статистический анализ

Все статистические показатели, представленные в результатах, рассчитаны с 95 %-м доверительным интервалом (95 % ДИ) методом случайных выборок с возвратом (так называемый бутстреппинг, от англ. bootstrapping) с количеством итераций 1000. Оценка качества работы алгоритмов проводилась при помощи функции `classification_report`. Для статистического анализа использовался критерий МакНемара.

Результаты и их обсуждение

Выполнено 12 экспериментов по обучению нейронной сети, после каждого из которых проводилось тестирование и фиксировались метрики чувствительности (Sensitivity), специфичности (Specificity), аккуратности (Accuracy) и точности (Precision). В первом эксперименте обучение и тестирование проходила нейронная сеть ResNet10 без подключения к ней каких-либо дополнительных метаданных (Baseline), в каждом последующем подключались один, два, либо все метаданные (таблица).

Модель с добавлением параметра «XTube» демонстрирует более высокую специфичность (82,3 %), превосходя базовую модель «baseline» (79,4 %), но самую низкую чувствительность

(58,7 %) среди всех моделей, что говорит о большом количестве ложноотрицательных случаев (пропусков целевой патологии в тех случаях, где она присутствует). Модель с добавлением нескольких метаданных «XTube+SliceT» продемонстрировала сравнительно большую чувствительность (69,7 %) относительно baseline. Модель с добавлением всех метаданных «All params» существенных улучшений не показала. Хотя некоторые модели показывают улучшения в отдельных метриках в пределах случайных флуктуаций, базовая модель без добавления любых метаданных сохраняет сбалансированные показатели. Также, несмотря на отличия в метриках моделей с добавлением метаданных, ни одна из них не показала значимых отличий от метрик, которые продемонстрировала базовая модель ($p > 0,05$).

Для проверки гипотезы об изменении метрик с использованием другой нейросетевой архитектуры был проверен пул экспериментов с нейросетью EfficientNet, полностью подобный тому, который осуществлялся для нейросети ResNet10. Выполнено также 12 стадий обучения и тестирования (базовая и 11 с дополнением метаданными). Сравнение полученных для EfficientNet метрик (как в случае базовой конфигурации, так и дополненной метаданными) с аналогичными

Метрики, полученные в результате обучения модели ИИ без добавления дополнительных параметров (Baseline) и с добавлением единичных дополнительных параметров, а также их сочетаний, 95 % ДИ

Metrics obtained from training the AI model without adding metadata (Baseline) and with single metadata, as well as their combinations, 95 % CI

Показатель	Чувствительность	Специфичность	Точность	Аккуратность
Baseline	62,3 [46,23–78,34]	79,4 [66,04–92,82]	75,2 [59,45–90,89]	70,9 [60,21–81,51]
Один параметр				
Возраст	64 [48,1–79,9]	78,3 [64,63–91,95]	74,7 [59,11–90,23]	71,1 [60,53–81,75]
Производитель	67,4 [51,9–82,9]	73,1 [58,46–87,82]	71,5 [56,12–86,92]	70,3 [59,58–81,0]
Толщина среза	66,9 [51,3–82,5]	75,4 [61,17–89,69]	73,1 [57,76–88,48]	71,1 [60,53–81,75]
Сила тока	58,9 [42,55–75,16]	82,3 [69,64–94,94]	76,9 [60,91–92,83]	70,6 [59,89–81,25]
Два параметра				
Сила тока, толщина среза	69,7 [54,49–84,94]	71,4 [56,46–86,4]	70,9 [55,76–86,1]	70,6 [59,89–81,25]
Сила тока, возраст	61,7 [45,61–77,82]	79,4 [66,04–92,82]	75 [59,19–90,81]	70,6 [59,89–81,25]
Сила тока, производитель	61,1 [44,99–77,29]	76 [61,85–90,15]	71,8 [55,66–87,96]	68,6 [57,69–79,45]
Толщина среза, возраст	65,1 [49,36–80,93]	78,3 [64,63–91,95]	75 [59,61–90,39]	71,7 [61,16–82,26]
Толщина среза, производитель	69,1 [53,84–84,45]	76,6 [62,54–90,6]	74,7 [59,72–89,66]	72,9 [62,44–83,28]
Производитель, возраст	66,3 [50,62–81,95]	77,1 [63,23–91,05]	74,4 [59,04–89,68]	71,7 [61,16–82,26]
Все параметры				
	61,1 [44,99–77,29]	81,1 [68,18–94,1]	76,4 [60,71–92,15]	71,1 [60,53–81,75]

метриками, полученными для ResNet10, не продемонстрировало статистически значимых различий.

В литературе появляется все больше подтверждений тому, что добавление к обучающим наборам данных, которые предназначены для СИИ, направленных на анализ медицинских изображений, дополнительной клинической информации о пациенте может существенно улучшить производительность подобных систем [25]. Но, возможно, стоит обучать СИИ распознавать патологию на КТ-изображениях, используя не только дополнительную клиническую информацию, но и техническую, поскольку реконструируемое изображение может обладать такими особенностями, на которые в том числе может опираться нейронная сеть при обработке [15]. Точных данных, которые бы подтверждали или опровергали этот тезис, в литературе практически нет.

В 2019 г. опубликован приказ правительства города Москвы о начале проведения Эксперимен-

та по использованию инновационных технологий в области компьютерного зрения для анализа медицинских изображений и их дальнейшего применения в системе здравоохранения. На сегодняшний момент в Эксперименте участвует 54 ИИ-сервиса по 34 направлениям. Среди всех сервисов анализ КТ проводят около трети, обрабатывая по большей части данные КТ органов грудной клетки и головного мозга [26].

Внутричерепные кровоизлияния – острая неотложная патология, которая при задержке диагностики или пропуске имеет высокий риск неблагоприятного исхода для пациента [27]. Поэтому более качественное обучение систем, направленных на поддержку врачей в диагностике данной патологии, имеет очевидные позитивные последствия. Тем не менее полученные нами данные не продемонстрировали статистически значимых различий в производительности между моделями, обученными только на КТ головного мозга с наличием и отсутствием кровоизлияний,

либо на тех же томограммах с дополнительно подключаемыми к ним метаданными, содержащими технические характеристики изображений. Подобные выводы делают в своей работе A. Kundisch et al. [24], отмечая, что качество изображения, так же как и размер кровоизлияния, не были существенно связаны с вероятностью неверных результатов СИИ. J. McLouth et al. также сообщают о высокой обобщаемости результатов вне зависимости от моделей и настроек диагностического оборудования [28].

При этом все же, вероятно, имеются некоторые технические особенности сканирования, которые могут влиять на показатели СИИ. Например, в исследовании A. Zia et al. диагностическая точность коммерчески доступной СИИ оказалась самой низкой среди амбулаторной популяции [17]. Авторы отмечают, что существует систематическая разница не только в распространенности, но и в фактическом содержании амбулаторных КТ-сканирований – возможно, имеют значение особенности сканеров или меньший объем кровоизлияний.

Наше пилотное исследование имеет ряд ограничений. К ним относится выбор нейронной сети с открытым исходным кодом, которая не была предобучена и настроена специально для диагностики внутричерепных кровоизлияний на КТ головного мозга, хоть и имела преимущества для анализа непосредственно изображений. Также в анализируемую выборку были включены КТ-данные, полученные только из Единого радиологического информационного сервиса Москвы без учета частных медицинских организаций. В свою очередь учитывались данные только четырех производителей компьютерных томографов, при этом отдельный анализ по моделям не проводился. Данные причины могут ограничить воспроизводимость исследования на других наборах данных из других медицинских информационных систем с другим распределением моделей томографов. Кроме того, выборка ограничилась небольшим набором данных, что обусловлено в том числе недостаточной производительностью компьютеров, на которых происходило обучение и тестирование нейронных сетей. С увеличением размеров выборки возможно преодоление порога статистически значимых отличий для модели с метаданными «XTube+Manuf», поэтому планируется продолжить работу и проверить закономерности на большем количестве исследований.

Заключение

Наши данные продемонстрировали отсутствие достоверных различий в производитель-

ности нейронной сети, анализирующей диагностические изображения без учета или с учетом метаданных, добавляемых к обучающему набору данных. Таким образом, кажется маловероятным, что качество изображения само по себе является значимым фактором для СИИ. Хотя еще предстоит выяснить, могут ли коммерчески доступные инструменты ИИ быть абсолютно нечувствительными к техническим характеристикам изображений. Особенности компьютерных томограмм могут довольно сильно отличаться в интерпретации человеком и ИИ.

Список литературы / References

1. Kwee T.C., Kwee R.M. Workload of diagnostic radiologists in the foreseeable future based on recent scientific advances: growth expectations and role of artificial intelligence. *Insights Imaging*. 2021;12(1):88–101. doi: 10.1186/s13244-021-01031-4
2. Arzamasov K., Vasilev Y., Vladzmyrsky A., Omelyanskaya O., Shulkin I., Kozikhina D., Goncharova I., Gelezhe P., Kirpichev Y., Bobrovskaya T., Andreychenko A. An international non-inferiority study for the benchmarking of ai for routine radiology cases: chest X-ray, fluorography and mammography. *Healthcare (Basel)*. 2023;11(12):1684. doi: 10.3390/healthcare11121684
3. Соловьёв А.В., Васильев Ю.А., Синицын В.Е., Петряйкин А.В., Владимирский А.В., Шулькин И.М., Шарова Д.Е., Семенов Д.С. Вклад систем искусственного интеллекта в улучшение выявления аневризм аорты по данным компьютерной томографии грудной клетки. *Digital Diagnostics*. 2024;5(1):29–40. doi: 10.17816/DD569388
4. Solovev A.V., Vasilev Yu.A., Sinitsyn V.E., Petryaykin A.V., Vladzimirskiy A.V., Shulkin I.M., Sharova D.E., Semenov D.S. Improving aortic aneurysm detection with artificial intelligence based on chest computed tomography data. *Digital Diagnostics*. 2024;5(1):29–40. [In Russian]. doi: 10.17816/DD569388
5. Bizzo B.C., Almeida R.R., Michalski M.H., Alkasab T.K. Artificial Intelligence and Clinical Decision Support for Radiologists and Referring Providers. *J. Am. Coll. Radiol.* 2019;16(9 Pt B):1351–1356. doi: 10.1016/j.jacr.2019.06.010
6. Jha S. Value of triage by artificial intelligence. *Acad. Radiol.* 2020;27(1):153–155. doi: 10.1016/j.acra.2019.11.002
7. Alukaev D., Kiselev S., Mustafaev T., Ainur A., Ibragimov B., Vrtovec T. A deep learning framework for vertebral morphometry and Cobb angle measurement with external validation. *Eur. Spine J.* 2022;31(8):2115–2124. doi: 10.1007/s00586-022-07245-4
8. Hamyoon H., Yee Chan W., Mohammadi A., Yusuf Kuzan T., Mirza-Aghazadeh-Attari M., Leong W.L., Murzoglu Altintoprak K., Vijayanathan A, Rahmat K.,

- Ab Mumin N., ... Abbasian Ardakani A. Artificial intelligence, BI-RADS evaluation and morphometry: A novel combination to diagnose breast cancer using ultrasonography, results from multi-center cohorts. *Eur. J. Radiol.* 2022;157:110591. doi: 10.1016/j.ejrad.2022.110591
8. Tariq A., Purkayastha S., Padmanaban G.P., Krupinski E., Trivedi H., Banerjee I., Gichoya J.W. Current clinical applications of artificial intelligence in radiology and their best supporting evidence. *J. Am. Coll. Radiol.* 2020;17(11):1371–1381. doi: 10.1016/j.jacr.2020.08.018
9. Alwosheel A., van Cranenburgh S., Chorus C.G. Is your dataset big enough? Sample size requirements when using artificial neural networks for discrete choice analysis. *J. Choice Mod.* 2018;28:167–182. doi: 10.1016/j.jocm.2018.07.002
10. Васильев Ю.А., Бобровская Т.М., Арзамасов К.М., Четвериков С.Ф., Владимирский А.В., Омелянская О.В., Андрейченко А.Е., Павлов Н.А., Анищенко Л.Н. Основополагающие принципы стандартизации и систематизации информации о наборах данных для машинного обучения в медицинской диагностике. *Менеджер здравоохранения*. 2023;(4):28–41. doi: 10.21045/1811-0185-2023-4-28-41
- Vasilev Yu.A., Bobrovskaya T.M., Arzamasov K.M., Chetverikov S.F., Vladimirovskiy A.V., Omelyanskaya O.V., Andreychenko A.E., Pavlov N.A., Anishchenko L.N. Medical datasets for machine learning: fundamental principles of standardization and systematization. *Menedzher zdravookhraneniya = Manager of Health Care*. 2023;(4):28–41. [In Russian]. doi: 10.21045/1811-0185-2023-4-28-41
11. Park S.H., Han K. Methodologic guide for evaluating clinical performance and effect of artificial intelligence technology for medical diagnosis and prediction. *Radiology*. 2018;286(3):800–809. doi: 10.1148/radiol.2017171920
12. Zech J.R., Badgeley M.A., Liu M., Costa A.B., Titano J.J., Oermann E.K. Variable generalization performance of a deep learning model to detect pneumonia in chest radiographs: A cross-sectional study. *PLoS Med.* 2018;15(11):e1002683. doi: 10.1371/journal.pmed.1002683
13. Васильев Ю.А., Владимирский А.В., Омелянская О.В., Решетников Р.В., Блохин И.А., Коденко М.Р., Нанова О.Г. Обзор метаанализов о применении искусственного интеллекта в лучевой диагностике. *Мед. визуализ.* 2024;28(3):22–41. doi: 10.24835/1607-0763-1425
- Vasilev Yu.A., Vladimirovskiy A.V., Omelyanskaya O.V., Reshetnikov R.V., Blokhin I.A., Kodenko M.R., Nanova O.G. Review of meta-analyses on the use of artificial intelligence in radiology. *Meditinskaya vizualizatsiya = Medical Visualization*. 2024;28(3):22–41. [In Russian]. doi: 10.24835/1607-0763-1425
14. Morozov S., Vladimirovskiy A., Ledikhova N., Andreychenko A., Arzamasov K., Omelyanskaya O., Reshetnikov R., Gelezhe P., Blokhin I., Turavilova E., ... Bondarchuk D. Diagnostic accuracy of artificial intelligence for analysis of 1.3 million medical imaging studies: the Moscow experiment on computer vision technologies. *medRxiv*. Preprint. Available at: <https://doi.org/10.1101/2023.08.31.23294896>
15. Seyam M., Weikert T., Sauter A., Brehm A., Psychogios M.N., Blackham K.A. Utilization of artificial intelligence-based intracranial hemorrhage detection on emergent noncontrast CT images in clinical workflow. *Radiol. Artif. Intell.* 2022;4(2):e210168. doi: 10.1148/ryai.210168
16. Voter A.F., Meram E., Garrett J.W., Yu J.J. Diagnostic accuracy and failure mode analysis of a deep learning algorithm for the detection of intracranial hemorrhage. *J. Am. Coll. Radiol.* 2021;18(8):1143–1152. doi: 10.1016/j.jacr.2021.03.005
17. Zia A., Fletcher C., Bigwood S., Ratnakanthan P., Seah J., Lee R., Kavvounias H., Law M. Retrospective analysis and prospective validation of an AI-based software for intracranial haemorrhage detection at a high-volume trauma centre. *Sci. Rep.* 2022;12(1):19885. doi: 10.1038/s41598-022-24504-y
18. Schaller S., Wildberger J.E., Raupach R., Niethammer M., Klingenberg-Regn K., Flohr T. Spatial domain filtering for fast modification of the tradeoff between image sharpness and pixel noise in computed tomography. *IEEE Trans. Med. Imaging*. 2003;22(7):846–853. doi: 10.1109/TMI.2003.815073
19. Wang Y., de Bock G.H., van Klaveren R.J., van Ooyen P., Tukker W., Zhao Y., Dorrius M.D., Proença R.V., Post W.J., Oudkerk M. Volumetric measurement of pulmonary nodules at low-dose chest CT: effect of reconstruction setting on measurement variability. *Eur. Radiol.* 2010;20(5):1180–1197. doi: 10.1007/s00330-009-1634-9
20. Behrendt F.F., Das M., Mahnken A.H., Kraus T., Bakai A., Stanzel S., Günther R.W., Wildberger J.E. Computer-aided measurements of pulmonary emphysema in chest multidetector-row spiral computed tomography: effect of image reconstruction parameters. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2008;32(6):899–904. doi: 10.1097/RCT.0b013e31815ade64
21. Yeo M., Tahayori B., Kok H.K., Maingard J., Kutaiba N., Russell J., Thijs V., Jhamb A., Chandra R.V., Brooks M., Barras C.D., Asadi H. Review of deep learning algorithms for the automatic detection of intracranial hemorrhages on computed tomography head imaging. *J. Neurointerv. Surg.* 2021;13(4):369–378. doi: 10.1136/neurintsurg-2020-017099
22. Khoruzhaya A.N., Bobrovskaya T.M., Kozlov D.V., Kuligovskiy D., Novik V.P., Arzamasov K.M., Kremneva E.I. Expanded brain Ct dataset for the development of AI systems for intracranial hemorrhage detection and classification. *Data*. 2024;9(2):30–36. doi: 10.3390/data9020030
23. Cai J.C., Akkus Z., Philbrick K.A., Boonrod A., Hoodeshenas S., Weston A.D., Rouzrokh P,

Conte G.M., Zeinoddini A., Vogelsang D.C., Huang Q., Erickson B.J. Fully automated segmentation of head ct neuroanatomy using deep learning. *Radiol. Artif. Intell.* 2020;2(5):e190183. doi: 10.1148/ryai.2020190183

24. Kundisch A., Hönning A., Mutze S., Kreissl L., Spohn F., Lemcke J., Sitz M., Sparenberg P., Goelz L. Deep learning algorithm in detecting intracranial hemorrhages on emergency computed tomographies. *PLoS One.* 2021;16(11):e0260560. doi: 10.1371/journal.pone.0260560

25. Schutte K., Brulport F., Harguem-Zayani S., Schiratti J.B., Ghermi R., Jehanno P., Jaeger A., Alami T., Naccache R., Haddag-Miliani L., ... Lassau N. An artificial intelligence model predicts the survival of solid tumour patients from imaging and clinical data. *Eur. J. Cancer.* 2022;174:90–98. doi: 10.1016/j.ejca.2022.06.055

26. Эксперимент по использованию инновационных технологий в области компьютерного зрения для анализа медицинских изображений

и дальнейшего применения в системе здравоохранения города Москвы. Режим доступа: <https://mosmed.ai/ai/>

Experiment on the use of innovative technologies in the field of computer vision to analyse medical images and further application in the health care system of Moscow. Available at: <https://mosmed.ai/ai/> [In Russian].

27. van Asch C.J., Luitse M.J., Rinkel G.J., van der Tweel I., Algra A., Klijn C.J. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2010;9(2):167–176. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70340-0

28. McLouth J., Elstrott S., Chaibi Y., Quenet S., Chang P.D., Chow D.S., Soun J.E. Validation of a deep learning tool in the detection of intracranial hemorrhage and large vessel occlusion. *Front Neurol.* 2021;12:656112. doi: 10.3389/fneur.2021.656112

Сведения об авторах:

Хоружая Анна Николаевна, ORCID: 0000-0003-4857-5404, e-mail: khoruzhayaAN@zdrav.mos.ru

Кулиговский Дмитрий Вадимович, e-mail: KuligovskiiDV@zdrav.mos.ru

Васильев Юрий Александрович, к.м.н., ORCID: 0000-0002-5283-5961, e-mail: VasilevYA1@zdrav.mos.ru

Information about the authors:

Anna N. Khoruzhaya, ORCID: 0000-0003-4857-5404, e-mail: khoruzhayaAN@zdrav.mos.ru

Dmitriy V. Kuligovskiy, e-mail: KuligovskiiDV@zdrav.mos.ru

Yuriy A. Vasilev, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-5283-5961, e-mail: VasilevYA1@zdrav.mos.ru

Поступила в редакцию 08.11.2024

После доработки 26.12.2024

Принята к публикации 17.02.2025

Received 08.11.2024

Revision received 26.12.2024

Accepted 17.02.2025

Объективизация выбора режима трансфузии альбумина у новорожденных при проведении интенсивной терапии

К.В. Бударова^{1,2}, А.Н. Шмаков^{1,3}, Ю.В. Яковлева³

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

² ЧУЗ КБ «РЖД-Медицина»
630003, Новосибирск, Владимировский спуск, 2а

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

Резюме

Включение в интенсивную терапию альбумина способствует эффективной стабилизации гемодинамики, особенно при необходимости ограничения объема инфузии. Показатели и маркеры динамического контроля трансфузии альбумина у новорожденных определены условно. Выбор скорости введения препарата отличается субъективностью. Цель исследования – изучение прогностического значения содержания альбумина в плазме крови и в моче при выборе режима трансфузии альбумина у новорожденных с соматической и хирургической патологиями. **Материал и методы.** Проведено проспективное сравнительное исследование с участием новорожденных первой недели жизни. Сформированы две группы: соматическая ($n = 104$) и хирургическая ($n = 119$). В состав инфузионной терапии включен 10%-й раствор альбумина человека, трансфузия выполнена в двух режимах: 1-й режим (сокращенный) – до 12 ч (медиана 8 ч), 2-й режим (продолженный) – до 24 ч (медиана 20 ч). Концентрация альбумина в моче и плазме крови в комплексе других показателей определена на трех этапах (при поступлении, на первые и третьи сутки после оперативного лечения). **Результаты.** В соматической группе потребность в трансфузии альбумина при поступлении определена снижением его содержания в плазме крови менее 27 г/л (чувствительность (Se) 54 %, специфичность (Sp) 95 %), в хирургической – в первые сутки после операции уменьшением расчетного коллоидно-осмотического давления менее 11,35 мм рт. ст. (Se 44 %, Sp 98 %). В обеих группах на третьи сутки микроальбуминурия (содержание альбумина в моче более 21,5 мг/л) (Se 84 %, Sp 72 %) ассоциирована с введением коллоидного препарата. Режим продолженного введения 10%-го раствора альбумина (от 12 до 24 ч, 1 г/кг в сутки) актуален для новорожденных с его концентрацией в плазме крови менее 25 г/л независимо от профильности; если в раннем послеоперационном периоде альбуминурия составляет более 100 мг/л (Se 57 %, Sp 82 %; площадь под ROC-кривой 0,820, стандартная ошибка 0,052, $p < 0,001$), показана трансфузия в сокращенном режиме (до 12 ч). **Заключение.** При интенсивной терапии критических состояний новорожденных потребность в коррекции гипоальбуминемии высока. Уточнение значений ранее известных показателей, поиск новых диагностических маркеров для трансфузии альбумина дают возможность использовать дифференцированный подход при выборе режимов введения препарата.

Ключевые слова: альбумин, новорожденные, трансфузия, альбуминурия, хирургия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Бударова К.В., e-mail: bcv@yandex.ru

Для цитирования. Бударова К.В., Шмаков А.Н., Яковлева Ю.В. Объективизация выбора режима трансфузии альбумина у новорожденных при проведении интенсивной терапии. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(2):142–150. doi: 10.18699/SSMJ20250215

Objectification of choosing albumin transfusion regimen in newborns during intensive care

K.V. Budarova^{1,2}, A.N. Shmakov^{1,3}, Yu.V. Yakovleva³

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

² RZD-Medicine
630003, Novosibirsk, Vladimirovsky ramp, 2a

³ State Novosibirsk Regional Clinical Hospital,
630087, Novosibirsk, Nemirovicha-Danchenko st., 130

Abstract

The human albumin solution in intensive therapy contributes to effective hemodynamic stability, when it is necessary to limit the volume infusion. Indicators and dynamic markers of albumin infusion in newborns are conditionally defined. The choice of albumin therapy rate is subjective. Aim of the study was to investigate the predictive ability of albumin level in blood and urine for choosing regimen for albumin injection in newborns with severe somatic or surgical pathology. **Material and methods.** A prospective comparative study was conducted involving newborns in the first week of life. Two groups were formed: somatic ($n = 104$) and surgical ($n = 119$). The human 10% albumin solution was included in the infusion therapy in two modes: mode 1 (shortened) – up to 12 hours (median 8 hours), mode 2 (extended) – up to 24 hours (median 20 hours). The albumin level in urine and blood in a complex of other indicators was determined at three stages (upon admission, on the first and third days after surgery). **Results.** In the somatic group the need for albumin therapy in admission was determined by a decrease in its content in blood less than 27 g/l (sensitivity (Se) 54 %; specificity (Sp) 95 %), in the surgical group – on the first day after surgery by reducing the colloid osmotic pressure less than 11,35 mmHg (Se 44 %; Sp 98 %). In both groups, on the third day, microalbuminuria more than 21,5 mg/l (Se 84 %, Sp 72 %) was associated with the albumin infusion. The prolonged infusion of 10% albumin solution (from 12 to 24 hours, 1 g/kg per day) is relevant for newborns with blood albumin content less than 25 g/l, regardless of the profile; if in the early postoperative period albuminuria exceeds 100 mg/l (Se 57 %, Sp 82 %; AUROC 0,820, standard error 0.052, $p < 0.001$), a shortened transfusion regimen (up to 12 hours) is indicated. **Conclusions.** In intensive care of critically ill neonates, the need for correction of hypoalbuminemia is high. Clarification of the values of previously known indicators and the search for new diagnostic markers for albumin transfusion make it possible to use a differentiated approach when choosing drug administration regimens.

Key words: albumin, newborns, transfusion, albuminuria, surgery.

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

Correspondence author. Budarova K.V., e-mail: bcv@yandex.ru

Citation. Budarova K.V., Shmakov A.N., Yakovleva Yu.V. Objectification of choosing albumin transfusion regimen in newborns during intensive care. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(2):142–150. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250215

Введение

Важными элементами интенсивной терапии критических состояний являются коррекция гипо- и гиперволемии, восстановление оптимального качественного состава плазмы крови [1]. При этом следует принимать во внимание неизбежное повреждение эндотелиального гликокаликса базисными солевыми растворами, провоцирующее патологическую утечку воды в интерстиций, особенно у новорожденных. В качестве препарата с активным коллоидно-осмотическим эффектом широко применяется человеческий альбумин. Положительные клинические эффекты при трансфузии альбумина достигнуты при хирургических операциях на сердце, при наличии асцита, при перитоните, сепсисе, термической травме у взрослых [2]. Использование растворов челове-

ческого альбумина исследовалось на различных этапах инфузионной терапии новорожденных [3, 4]. Доказано, что его назначение способствовало наиболее эффективной стабилизации гемодинамики в программе противошоковой терапии при необходимости ограничения объема инфузии [5, 6]. Применение высококонцентрированного (20–25 %) раствора альбумина у новорожденных в критическом состоянии способствовало коррекции гипопроteinемии, снижению продолжительности искусственной вентиляции легких, раннему началу парентерального питания [7]. Доказана безопасность включения альбумина в объем интраоперационной инфузионной терапии [4].

Цель исследования – изучение прогностического значения концентрации альбумина в крови и в моче для выбора режима трансфузии альбумина у новорожденных в критическом состоянии.

Материал и методы

Проведено проспективное сравнительное исследование на базе педиатрического отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) Государственной Новосибирской областной клинической больницы (ГНОКБ) в период с 2021 по 2023 г. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ГНОКБ, протокол № 1 от 09.03.2021. Критерии включения: возраст от 1 до 28 суток, заболевание соматического (группа 1) или хирургического профиля (группа 2), необходимость проведения интенсивной терапии в условиях ОРИТ в течение 5 дней и более. Критерии исключения: наличие «критических пороков сердца», состояние после перенесенной тяжелой асфиксии, искусственная вентиляция легких с фракцией кислорода в инспираторном газе (FiO_2) более 0,8 (рис. 1). Исследуемые показатели регистрировали для группы 1 на двух этапах: 0 – при поступлении (первые сутки), 2 – третьи сутки с момента поступления; в группе 2 на трех этапах: 0 – при поступлении, 1 и 2 – первые и третьи сутки после оперативного лечения соответственно. Поскольку этап 1 выделен только для пациентов группы 2, межгрупповой сравнительный анализ на этапе 1 проведен с этапом 0 группы 1, влияние хирургического лечения на динамику показателей определено методом межэтапного внутригруппового анализа. Оценена точность исследования с использованием формулы Лера для относительных величин, подтвержденная по номограмме Альтмана: при заданном уровне мощности 90 % и критическом значении уровня значимости при проверке нулевых гипотез $p < 0,05$ объем выборки не менее $n = 140$, при уровне значимости 80 % и критическом значении уровня значимости при

проверке нулевых гипотез $p < 0,05$, $n = 104$. Совокупность исследовательской выборки составила 223 человека.

Патология пациентов группы 1 (104 участника): соматические заболевания инфекционного генеза (ранний неонатальный сепсис с реализацией внутриутробной пневмонии, энтероколит Па-б стадии по Walsh and Kliegman) – 52 человека (48 %); гипоксически-ишемические повреждения ЦНС – 8 (7 %), острый респираторный дистресс-синдром новорожденных – 15 (15 %), «простые» врожденные пороки сердца с лево-правым шунтом, легкой степени тяжести – 13 (12%), прочие – 16 (18 %). В группу 2 (119 участников) отнесены пациенты с врожденными пороками развития ЖКТ: высокая кишечная непроходимость – 44 (38 %), низкая кишечная непроходимость – 31 (27 %), патология передней брюшной стенки (гастрошизис) – 6 (5 %), омфалоцеле – 5 (2 %), прочие 33 (28 %). Общая летальность составила 7 человек (3 %), послеоперационная – 3 (1,3 %), χ^2 Пирсона 0,32, $p = 0,7$. Респираторную терапию продолжали до достижения общепризнанных целевых параметров вентиляции/оксигенации. Объем плановой гемодинамической инфузионной поддержки по физиологической потребности: для доношенных – от 40 мл/кг на момент рождения до 130 мл/кг к 12–14 суткам жизни, для детей менее 35 недель гестации – от 60 до 150 мл/кг, ограничение до 20–50 % рассчитанного объема зависело от тяжести сердечно-легочной недостаточности. Использовали изотонические полиионные растворы с ионами резервной щелочности, препараты парентерального питания, препараты крови.

Содержание альбумина, общего белка в плазме крови регистрировали на модульной системе BS-800 (Mindray, Китай) с расчетом коллоидно-осмотического давления (КОД) по формуле:

$$\text{КОД (мм рт. ст.)} = 2,1 \cdot P + 0,16 \cdot P^2 + 0,009 \cdot P^3,$$

где P – содержание общего белка (г/100 мл) [8]. Индекс оксигенации $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ определяли по методике Северингхауса [9], где SpO_2 – сатурация гемоглобина в пульсирующем кровотоке (%), FiO_2 – фракция кислорода в инспираторном газе, критическая точка 245 у.е. Количественный иммунологический тест для определения содержания предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в плазме крови выполняли с использованием тест-полосок системы COBAS H232 (Hitachi, Япония). Уровень альбумина в моче оценен с помощью ИФА с использованием анализатора DCA Vantage (Siemens HD, США). Показанием к трансфузии 10%-го альбумина были гипоальбуминемия менее 25 г/л, отечный синдром в сочетании с концентрацией аль-

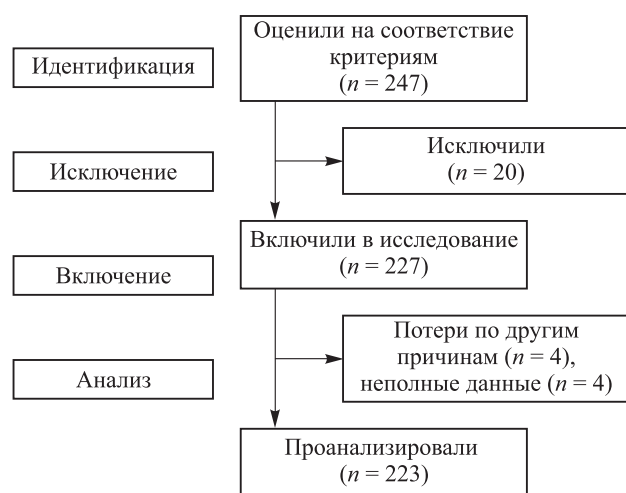


Рис. 1. Блок-схема исследования

Fig. 1. Study flowchart

бумина 25–28 г/л; при выборе режима исходили из тяжести сердечно-легочной недостаточности, переносимости инфузионной терапии. Суточная доза препарата составила 1 г/кг, использованы два режима трансфузии: режим 1 (сокращенный) – до 12 ч (медиана 8 ч) и режим 2 (продолжительный) – до 24 ч (медиана 20 ч). Выраженность полиорганной недостаточности (ПОН) оценивали по шкале SOFA, адаптированной к неонатальному периоду (aSOFA) [10].

Для статистической обработки данных использовали стандартные пакеты прикладного статистического анализа (SPSS Statistics 20, США). Нормальность распределения выборки определена по критерию Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса (для $n > 50$). Данные представлены в виде медианы и 25-й и 75-й процентиля (Me [Q25; Q75]). Межгрупповые парные сравнения выполняли по U-критерию Манна – Уитни, межэтапно – по Уилкоксоу, на всех этапах – по критерию χ^2 Фридмана, использовалось двустороннее p -значение. Критический уровень исключения нулевой гипотезы $p < 0,05$. Различия между группами по номинальным переменным оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона. Предсказательная аналитика выполнена методами ROC-анализа (расчет площади под ROC-кривой (AUROC) с 95%-м доверительным интервалом (95 % ДИ), точек отсечения (cut-off), чувствительности (Se) и специфичности (Sp)). Практический интерес представляло значение точки отсечения («cut-off») с максимальным индексом Йодена (index J), которая включала максимальные показатели Se и Sp и отражала сбалансированность прогноза.

Результаты и их обсуждение

Группы не отличались по основным антропометрическим характеристикам (табл. 1). Тяжесть ПОН при поступлении выше в соматической

группе, ко второму этапу в группе 1 она регрессировала до 3 [2; 5] баллов, в группе 2 выросла до 6 [5; 9] баллов ($p = 0,072$). В табл. 2 представлены результаты применения наиболее значимых элементов интенсивной терапии. В первой группе 94 (90 %) новорожденным исходно были необходимы респираторная поддержка, ограничение инфузии, достижение отрицательного кумулятивного баланса из-за тяжелой сердечно-легочной дезадаптации в раннем неонатальном периоде. В группе 2 течение раннего послеоперационного периода требовало протекции внешнего дыхания, либерального подхода к режиму гидратации, анальгоседации, нутритивной поддержки, коррекции водно-электролитного дисбаланса на фоне исходной и персистирующей гастроинтестинальной недостаточности. 79 (76 %) новорожденным из группы 2 проводилась заместительная респираторная поддержка в пред- и послеоперационном периоде (во время операции все пациенты находились на искусственной вентиляции легких, в группе 2 – в течение 87 [38; 145] ч). Длительность вазоактивной поддержки детей группы 2 составила 23 [14; 59] ч. Послеоперационная летальность составила 3 (1,3 %) человека, межгрупповое отличие статистически незначимо.

При поступлении у новорожденных группы 2 концентрация альбумина плазмы крови была значительно выше, чем в группе 1, к первому этапу показатель значительно снизился, ко второму межгрупповая разница ликвидирована. В соматической группе расчетное КОД снижено без динамики на этапах, в хирургической группе значимое уменьшение КОД отмечено с конца первых суток послеоперационного периода (табл. 3). У пациентов группы 1 концентрация альбумина в моче ко второму этапу значительно снизилась, в группе значимый рост альбуминурии отмечен в первые сутки после хирургического лечения. Обнаружена выраженная прямая корреляционная связь между содержанием альбумина в плазме крови и

Таблица 1. Антропометрическая характеристика и оценка степени тяжести пациентов при поступлении

Table 1. Anthropometric characteristics and assessment of the severity of patients upon admission

Показатель	Группа 1 ($n = 104$)	Группа 2 ($n = 119$)	p
Масса тела, г	2890 [2450; 3220]	3010 [2625; 3300]	0,104
Возраст, дней	2 [1; 2]	2 [1; 5]	0,500
Срок гестации, недель	37 [35; 39]	38 [37; 39]	0,107
Оценка по шкале Апгар на 1/5 минутах, баллов	6/7 [6/7; 7/7]	7/8 [7/7; 8/9]	0,027
Количество пациентов с задержкой внутриутробного развития плода, n (%)	26 (25%)	41 (34%)	0,165
Тяжесть ПОН по шкале aSOFA, баллов	4 [3; 8]	3 [2; 4]	0,000
Количество умерших	4	3	0,856

Таблица 2. Количество участников, нуждающихся в интенсивной терапии, на этапах исследования**Table 2.** Number of participants requiring intensive care at the stages of the study

Показатель	Этап	Группа 1	Группа 2	<i>p</i>
Искусственная вентиляция легких, <i>n</i>	0	93	54	< 0,001
	1	93	79	< 0,001
	2	44	56	0,500
Ограничение физиологической потребности в жидкости на (10–20 %) / (30–40 %)	0	59/27	36/12	< 0,001
	1	59/27	55/13	< 0,001
	2	61/13	53/14	< 0,001
Вазоактивная поддержка, <i>n</i>	0	26	13	0,010
	1	26	27	0,750
	2	11	8	0,340
Стимуляция диуреза, <i>n</i>	0	44	2	< 0,001
	1	44	17	< 0,001
	2	9	45	< 0,001
Трансфузия альбумина (сокращенная/продолжительная), <i>n</i>	0	2/6	2/0	0,670
	1	2/6	14/8	< 0,001
	2	7/21	46/15	< 0,001
Кумулятивный баланс, мл/кг/сутки	1	4 [–11; 16]	10 [2; 32]	< 0,001
	2	6* [–6; 21]	12* [–3; 26]	0,016

Примечание. * – отличие от величины соответствующего показателя на этапе 1 статистически значимо при $p < 0,05$.

мочи, со значениями r (по Спирмену) более 0,8 ($p < 0,05$). Выявлены разнонаправленная динамика уровня NT-proBNP и наличие его обратной связи с индексом SpO_2/FiO_2 на этапах ($p < 0,001$).

Для группы 1 подтверждена значимость концентрации альбумина в плазме крови при поступлении в качестве показателя начала его трансфузии, для группы 2 более эффективной была величина КОД (табл. 4). Ко второму этапу про-

гностическая ценность этих показателей утрачена. В обеих группах на третьи сутки наибольшие значения AUROC отмечены для концентрации альбумина в моче. Определены характеристики точек отсечения ROC-кривых: в группе 1 – для уровня альбумина в плазме крови менее 27 г/л Se 54 % (95 % ДИ 50,3–61,2), Sp 95 % (95 % ДИ 92,3–99), в группе 2 – для КОД менее 11,35 мм рт. ст. Se 44 % (95 % ДИ 39,6–52,2), Sp 98 % (95 % ДИ

Таблица 3. Биохимические показатели на этапах исследования**Table 3.** Biochemical parameters at the stages of the study

Показатель	Этап	Группа 1	Группа 2	<i>p</i>
Содержание альбумина в плазме крови, г/л	0	27 [25; 30]	33* [30; 35]	< 0,001
	1	27 [25; 30]	28 [26; 29]	0,891
	2	30 [28; 33]	30 [27; 33]	0,950
КОД, мм рт. ст.	0	13 [12; 15]	15* [13; 16]	< 0,001
	1	13 [12; 15]	13 [11; 14]	0,936
	2	13 [12; 14]	13* [12; 15]	0,514
Содержание NT-proBNP в плазме крови, нг/мл	0	5,41 [3,65; 8,89]	5,90* [3,101; 9,000]	0,994
	1	5,41 [3,65; 8,89]	7,64 [4,10; 9,00]	0,025
	2	3,17* [2,14; 6,41]	7,99 [3,82; 9,00]	< 0,001
Содержание альбумина в моче, мг/л	0	32 [17; 78]	21* [13; 65]	0,008
	1	32 [17; 78]	60 [25; 106]	< 0,001
	2	21* [13; 41]	38,2* [8; 89]	0,113
SpO_2/FiO_2 , у.е.	0	282 [200; 322]	396* [247; 451]	0,003
	1	282 [200; 322]	300 [240; 402]	0,003
	2	396* [326; 471]	396* [330; 471]	0,890

Примечание. * – отличие от величины соответствующего показателя на этапе 1 статистически значимо при $p < 0,05$.

Таблица 4. Прогнозирование потребности в трансфузии альбумина в зависимости от показателей на этапах исследования**Table 4.** Prediction for albumin transfusion depending on indicators at the stages of the study

Переменная	Группа	AUROC	SE	<i>p</i>	95%-й ДИ
КОД менее 11,35 мм рт. ст. на этапе 1	1	0,676	0,055	0,001	0,568–0,784
	2	0,759	0,045	< 0,001	0,671–0,847
Содержание альбумина в плазме крови менее 27 г/л на этапе 1	1	0,786	0,048	< 0,001	0,693–0,879
	2	0,718	0,045	< 0,001	0,629–0,807
КОД менее 11,35 мм рт. ст. на этапе 2	1	0,722	0,055	< 0,001	0,613–0,830
Содержание альбумина в моче более 21,5 м г/л на этапе 2	1	0,828	0,047	< 0,001	0,735–0,921
	2	0,840	0,035	< 0,001	0,771–0,910

94,6–99), в обеих группах к третьим суткам – для альбуминурии более 21,5 мг/л Se 84 % (95 % ДИ 80,3–91,2), Sp 72 % (95 % ДИ 62,3–79,8) (рис. 2).

Межгрупповое отличие по количеству трансфузий альбумина значимо (см. табл. 2). В соматической группе необходимость в трансфузии определена у 36 человек (35 %), пролонгированное введение выполнено 27 (75 %), «быстрое» – 9 пациентам. Показанием к пролонгированному введению считали альбуминемиию менее 25 г/л (Se 59 %, Sp 92 %; AUROC 0,750, стандартная ошибка (SE) 0,06, $p < 0,001$), к сокращенному – менее 28, но выше 25 г/л (Se 52 %, Sp 81 %; AUROC 0,710, SE 0,07, $p = 0,002$). К третьим суткам для 1-го режима трансфузии значение приобретали КОД 11,3 мм рт. ст. (Se 61 %, Sp 94 %; AUROC

0,740, SE 0,07, $p = 0,001$), для 2-го – потеря альбумина с мочой более 41 мг/л (Se 72 %, Sp 87 %; AUROC 0,750, SE 0,06, $p < 0,001$). Среди оперированных новорожденных потребность в трансфузии альбумина определена у 85 детей (71 %), из которых у 62 (73 %) коррекция проведена за сокращенный период времени; на этапах 1–2 точки отсечения показателей для режимов трансфузий имели стабильные характеристики: уровень альбумина плазмы крови ниже 25 г/л (Se 52 %, Sp 86 %; AUROC 0,710, SE 0,064) был оптимален для пролонгированной трансфузии коллоидного раствора, потеря альбумина с мочой более 100 мг/л (Se 57 %, Sp 82 %; AUROC 0,820, SE 0,052, $p < 0,001$) – для сокращенной инфузии.

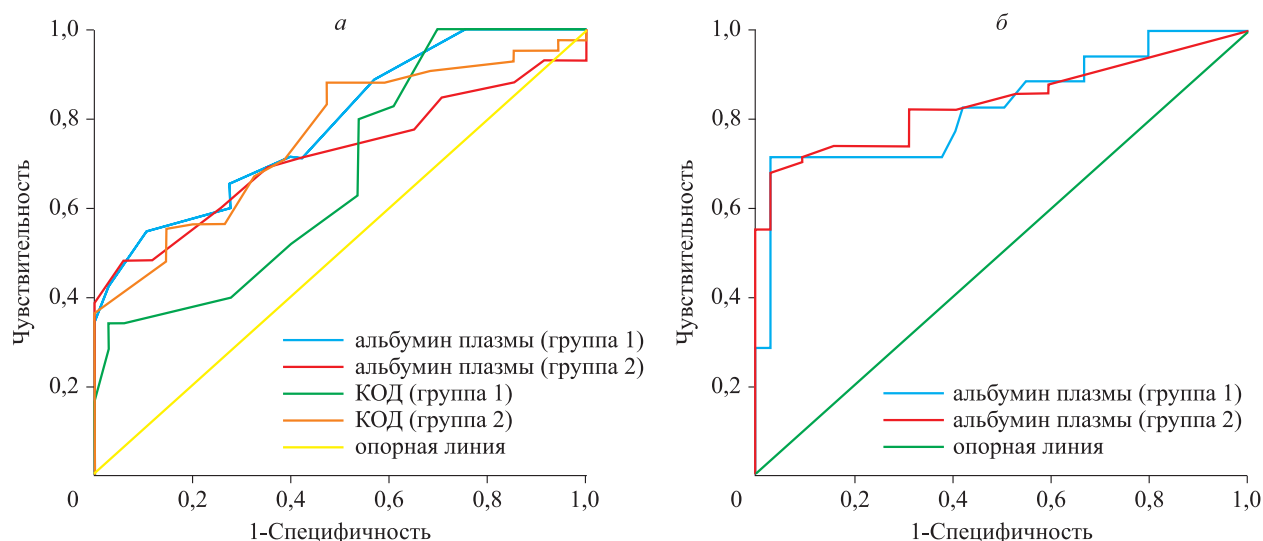


Рис. 2. ROC-кривые предикторов необходимости трансфузии альбумина на этапах 1 (а) и 2 (б); «Альбумин плазмы» – содержание альбумина в плазме крови менее 27 г/л, «КОД» – КОД менее 11,35 мм рт. ст., «Альбуминурия» – содержание альбумина в моче более 21,5 м г/л

Fig. 2. ROC curves of predictors of albumin transfusion in groups at stages 1 (a) and 2 (b); «Альбумин плазмы» - the content of albumin in the blood plasma is less than 27 g/l, «КОД» – colloid osmotic pressure is less than 11.35 mm Hg, «Альбуминурия» - the content of albumin in the urine is more than 21.5 mg/l

В представленной работе применение в интенсивной терапии новорожденных 10%-го раствора альбумина человека не противоречило инструкции к препарату. Гипоальбуминемия является независимым фактором риска развития полиорганной недостаточности, основной причиной смерти пациентов, находящихся в критическом состоянии [11, 12]. У новорожденных показания для трансфузии альбумина по концентрации плазменного альбумина четко не определены, значимое влияние на принятие решения в пользу трансфузии оказывает клиническая картина, наличие отека, синдрома, факторы риска потери белка (операционная рана, сепсис, нефротический синдром), качественно-количественный состав инфузионной терапии. В исследовании [13] показанием для коррекции гипоальбуминемии у детей были значения ≤ 28 г/л. В нашем исследовании снижение содержания альбумина в плазме крови (менее 27 г/л) у новорожденных с соматической патологией служило показанием для проведения трансфузии препарата. У детей в первые сутки после хирургического лечения коррекция гипоальбуминемии была проведена при уровне КОД менее 11,35 мм рт. ст. На третьи сутки концентрация альбумина в моче (21,5 мг/л и выше) была более актуальной для показаний к трансфузии коллоидного раствора без разделения пофильности.

Время введения препарата считается значимым для достижения целевых показателей белка и улучшения клинических результатов. В исследовании [14] изучены два режима внутривенной дотации 25%-го раствора альбумина в дозе 1 г/кг: 18 детям – в течение 4 ч (болюсный режим), с повтором через 24 и 48 ч; 19 детям – в виде непрерывной 24-часовой инфузии в течение 60-часового периода исследования. Авторы считали, что непрерывная инфузия более эффективна для повышения концентрации альбумина в плазме с течением времени из-за более длительного периода полувыведения. По нашим данным, в соматической группе чаще применялось пролонгированное введение препарата, в хирургической превалировал режим сокращенного введения (см. табл. 2). В литературе отсутствуют данные о параметрах, на которые можно ориентироваться при выборе скорости введения альбумина. Нами установлен независимый показатель пролонгированной трансфузии при нестабильности состояния пациента (у соматических – этап 0 (после транспортировки в ОРИТ), в хирургической – этап 1 (после хирургического лечения)) – гипоальбуминемия менее 25 г/л.

Потери белка с мочой (альбуминурия более 100 мг/л) в первые сутки значимы в хирургиче-

ской группе для определения показаний в пользу сокращенной трансфузии. Полагаем, что альбуминурия у новорожденных в раннем послеоперационном периоде объясняется объемами и скоростью пред- и интраоперационной гидратации, ограниченной по времени, ростом внутрипочечного давления (интратанального кровотока) на фоне избытка объема внеклеточной жидкости и одновременной низкой выделительной способности почек в первые сутки после рождения. В проведенном исследовании перегрузку жидкостью в послеоперационном периоде подтвердили положительным кумулятивным балансом в первые сутки 10 [2; 32] мл/кг/сутки, потребностью в ограничении инфузии к третьим суткам, подключением петлевого диуретика, ростом содержания NT-proBNP, снижением индекса SpO_2/FiO_2 (см. табл. 3). В работе [15] показано, что гиперволемию способствует увеличению концентрации предсердного натрийуретического пептида в ответ на перерастяжение предсердия. Монотерапия кристаллоидами при рефрактерной интраоперационной гиповолемии снижает доставку кислорода в ткани и задержку послеоперационного восстановления [4]; у новорожденных с гастрозиозом каждые дополнительно введенные 17 мл/кг в сутки периоперационно увеличивают длительность вентиляции легких после операции на 1 день [16]. Перегрузка жидкостью, обусловленная ее задержкой, ассоциируется с высоким риском летального исхода как в первые, так и в последующие пять суток пребывания в ОРИТ [5].

Таким образом, отсутствие эффективных схем лечения и единых подходов к проведению трансфузии альбумина у новорожденных в критических состояниях требует поиска оптимальных объективных показателей для трансфузии и выбора режима введения. Представленные в настоящей работе простые патогенетически обоснованные показатели контроля трансфузии альбумина в разных режимах могут быть объектом валидации в других исследованиях.

Ограничением нашего исследования является отсутствие регистрации протокола проспективного исследования, недостаточная внешняя валидность (исследование проходило на базе одного центра), что определяет необходимость подтверждения результатов в других клинических учреждениях.

Заключение

Показателями для трансфузии альбумина у новорожденных в критических состояниях в раннем неонатальном периоде является снижение концентрации альбумина в плазме крови и уро-

вень общего белка для расчета КОД. Прогностическим маркером включения альбумина в состав инфузионной терапии на третьи сутки является уровень альбумина в моче. Режим пролонгированной инфузии актуален для новорожденных с содержанием альбумина в плазме крови менее 25 г/л. Если в первые трое суток после хирургического лечения потеря белка с мочой превышает 100 мг/л (Se 57 %; Sp 82 %), то показано введение 10%-го раствора альбумина (1 г/кг в сутки) в сокращенном режиме (до 12 ч).

Список литературы / References

1. Gen L., Tian X., Gao Z., Mao A., Feng L., He C. Different concentrations of albumin versus crystalloid in patients with sepsis and septic shock: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J. Intensive Care Med.* 2023;38(8):679–689. doi: 10.1177/08850666231170778
2. Белинская Д.А., Воронина П.А., Гончаров Н.В. Интегративная роль альбумина: эволюционные, биохимические и патофизиологические аспекты. *Рос. физиол. ж.* 2021;107(12):1455–1489. doi: 10.31857/S0869813921120037
3. Belinskaia D.A., Voronina P.A., Goncharova N.V. Integrative role of albumin: evolutionary, biochemical and pathophysiological aspects. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal imeni Ivana Mikhaylovicha Sechenova = Russian Journal of Physiology.* 2021;107(12):1455–1489 [In Russian]. doi: 10.31857/S0869813921120037
4. Visram A.R. Intraoperative fluid therapy in neonates. *Southern African Journal of Anaesthesia and Analgesia.* 2016;22(2):46–51. doi: 10.1080/22201181.2016.1140705
5. Кучеров Ю.И., Жиркова Ю.В., Нассер М.М. Интраоперационная инфузионная терапия у новорожденных детей. *Дет. хирургия.* 2018;22(3):130–134. doi: 10.18821/1560-9510-2018-22-3-130-134
6. Kucherov Yu.I., Zhirkova Yu.V., Nasser M.M. Intraoperative infusion therapy in newborns. *Detskaya khirurgiya = Russian Journal of Pediatric Surgery.* 2018;22(3):130–134. [In Russian]. doi: 10.18821/1560-9510-2018-22-3-130-134
7. Прометной Д.В., Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. Перегрузка жидкостью как предиктор летального исхода у детей в критическом состоянии. *Общ. реаниматол.* 2019;15(1):12–26. doi: 10.15360/1813-9779-2019-1-12-26
8. Prometnoi D.V., Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V. Fluid overload as a predictor of lethal outcome in critically-ill children. *Obshchaya reanimatologiya = General Reanimatology.* 2019;15(1):12–26. [In Russian]. doi: 10.15360/1813-9779-2019-1-12-26
9. Обедин А.Н., Александров А.Е., Киргизов И.В., Минаев С.В., Борцов Д.А. Интенсивная терапия новорожденных с пороками развития желудочно-кишечного тракта и высоким риском развития гнойно-септических осложнений. *Дет. хирургия.* 2013;(1):19–21.
10. Obedin A.N., Aleksandrov A.Ye., Kirgizov I.V., Minaev S.V., Bortsov D.A. Intensive therapy in newborns with gastrointestinal malformations and high risk of pyoseptic complications. *Detskaya khirurgiya = Russian Journal of Pediatric Surgery.* 2013;(1):19–21. [In Russian].
11. Борцов Д.А., Обедин А.Н., Керселян Ж.Г. Рациональная инфузионная терапия новорожденных с нарушениями гемодинамики в раннем послеоперационном периоде. *Мед. вестн. Сев. Кавказа.* 2008;1: 34–37.
12. Bortsov D.A., Obedin A.N., Kerselyan Zh.G. Rational infusion therapy of newborns with hemodynamic disorders in the early postoperative period. *Meditinskiy vestnik Severnogo Kavkaza = Medical News of the North Caucasus.* 2008;1:34–37. [In Russian].
13. Вельтищева Ю.Е., Кисляк Н.С. Справочник по функциональной диагностике в педиатрии. М.: Медицина, 1979. 624 с.
14. Vel'tishcheva Yu.Ye., Kislyak N.S. Handbook of functional diagnostics in pediatrics. Moscow: Medicina, 1979. 624 p. [In Russian].
15. Severinghaus J.W., Kelleher J.F. Recent developments in pulse oximetry. *Anesthesiology.* 1992;76(6):1018–1038. doi: 10.1097/00000542-199206000-00024
16. Шмаков А.Н., Кохно В.Н. Критические состояния новорожденных (технология дистанционного консультирования и эвакуации). Новосибирск, 2007. 168 с.
17. Shmakov A.N., Kokhno V.N. Critical conditions of newborns (technology of remote consultation and evacuation). Novosibirsk, 2007. 168 p. [In Russian].
18. Кулабухов В.В., Конкин А.А., Утев М.Д. Раствор альбумина в современной концепции инфузионной терапии – история продолжается? *Вестн. анестезиол. и реаниматол.* 2019;16(4):56–64. doi: 10.21292/2078-5658-2019-16-4-56-64
19. Kulabukhov V.V., Konkin A.A., Utev M.D. Albumine solution and modern concepts of infusion therapy: does the story continue? *Vestnik anesteziologii i reanimatologii = Messenger of Anesthesiology and Resuscitation.* 2019;16(4):56–64. [In Russian]. doi: 10.21292/2078-5658-2019-16-4-56-64
20. Shao M., Wang S., Parameswaran P.K. Hypoalbuminemia: a risk factor for acute kidney injury development and progression to chronic kidney disease in critically ill patients. *Int. Urol. Nephrol.* 2017;49(2):295–302. doi: 10.1007/s11255-016-1453-2
21. Wiedermann C.J., Wiedermann W., Joannidis M. Causal relationship between hypoalbuminemia and acute kidney injury. *World J. Nephrol.* 2017;6(4):176–187. doi: 10.5527/wjn.v6.i4.176
22. Greissman A., Silver P., Nimkoff L., Sagy M. Albumin bolus administration versus continuous in-

fusion in critically ill hypoalbuminemic pediatric patients. *Intensive Care Med.* 1996;22(5):495–499. doi: 10.1007/BF01712175

15. Chappell D., Bruegger D., Potzel J., Jacob M., Brettner F., Vogeser M., Conzen P., Becker B.F., Rehm M. Hypervolemia increases release of

atrial natriuretic peptide and shedding of the endothelial glycocalyx. *Crit. Care.* 2014;18(5):538. doi: 10.1186/s13054-014-0538-5

16. Brien F.O., Walker I.A. Fluid homeostasis in the neonate. *Paediatr. Anaesth.* 2014;24(1):49–59. doi: 10.1111/pan.12326

Сведения об авторах:

Бударова Кристина Владимировна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-9265-978X, e-mail: bcv@yandex.ru

Шмаков Алексей Николаевич, д.м.н., ORCID: 0000-0002-6214-3897, e-mail: alsmakodav@yandex.ru

Яковлева Юлия Владимировна, ORCID: 0000-0002-6214-3897, e-mail: ymaslova@mail.ru

Information about the authors:

Kristina V. Budarova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-9265-978X, e-mail: bcv@yandex.ru

Alexey N. Shmakov, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-6214-3897, e-mail: alsmakodav@yandex.ru

Yulia V. Yakovleva, ORCID: 0000-0002-6214-3897, e-mail: ymaslova@mail.ru

Поступила в редакцию 30.10.2024

После доработки 12.02.2025

Принята к публикации 13.02.2025

Received 30.10.2024

Revision received 12.02.2025

Accepted 13.02.2025

Анализ влияния характеристик аутооттрансплантата на восстановление показателей гемограммы и потребность в гемотрансфузиях у онкогематологических больных

Н.В. Исаева, Н.А. Зорина, Е.Л. Назарова, Е.А. Попонина, Ф.С. Шерстнев

Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России
610027, г. Киров, ул. Красноармейская, 72

Резюме

Цель исследования – анализ влияния характеристик аутооттрансплантата на восстановление показателей гемограммы и потребность в гемотрансфузиях у онкогематологических больных. **Материал и методы.** В исследование включены 118 больных множественной миеломой, 23 – неходжкинскими лимфомами, 21 – лимфомой Ходжкина, которым проведена трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. Подсчитывали количество живых CD34-позитивных клеток в размороженных аутооттрансплантатах, хранившихся в жидком азоте в присутствии диметилсульфоксида, также определяли число жизнеспособных ядросодержащих клеток путем тестирования с витальным красителем. Восстановление гемопоэза после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток оценивали по срокам компенсации нейтропении и тромбоцитопении, учитывали количество трансфузий концентрата тромбоцитов и эритроцитсодержащих компонентов в посттрансплантационном периоде. **Результаты.** При инфузии дозы живых CD34-позитивных клеток более 5×10^6 на 1 кг массы тела у пациентов с множественной миеломой наблюдали более короткий период нейтропении, при неходжкинских лимфомах выявили существенное сокращение продолжительности цитопений и снижение числа количества трансфузий эритроцитсодержащих компонентов, во всех нозологических группах – уменьшение числа необходимых трансфузий концентрата тромбоцитов. При жизнеспособности ядросодержащих клеток в лейкоконcentратах более 70 % у больных неходжкинскими лимфомами обнаружили уменьшение сроков нейтропении и тромбоцитопении без существенной интенсификации трансфузионной терапии. **Заключение.** Инфузия онкогематологическим больным живых клеток CD34+ в дозе более 5×10^6 на 1 кг массы тела с жизнеспособностью ядросодержащих клеток в лейкоконcentратах более 70 % обеспечивает в раннем посттрансплантационном периоде сокращение длительности нейтропении и тромбоцитопении, снижение потребности в гемотрансфузиях. Полученные результаты следует учитывать при планировании заготовки и хранения аутологичных лейкоконcentратов.

Ключевые слова: множественная миелома, неходжкинская лимфома, лимфома Ходжкина, гемопоэз, лейкоконцентрат, гемопоэтическая стволовая клетка, ядросодержащая клетка, жизнеспособность.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Исаева Н.В., isaeva@niigpk.ru

Для цитирования. Исаева Н.В., Зорина Н.А., Назарова Е.Л., Попонина Е.А., Шерстнев Ф.С. Анализ влияния характеристик аутооттрансплантата на восстановление показателей гемограммы и потребность в гемотрансфузиях у онкогематологических больных. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(2):151–157. doi: 10.18699/SSMJ20250216

Analysis of the effect of autograft characteristics on the restoration of hemogram parameters and the need for hemotransfusions in oncohematological patients

N.V. Isaeva, N.A. Zorina, E.L. Nazarova, E.A. Poponina, F.S. Sherstnev

Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of FMBA of Russia
610027, Kirov, Krasnoarmeyskaya st., 72

Resume

The aim of the study was to analyze the effect of autograft characteristics on the restoration of hemogram parameters and the need for hemotransfusions in oncohematological patients. **Material and methods.** The study included 118 patients with multiple myeloma, 23 with non-Hodgkin's lymphomas, and 21 with Hodgkin's lymphoma who underwent autologous hematopoietic stem cell transplantation. The number of live CD34+ cells in thawed autografts stored in liquid nitrogen in the presence of dimethyl sulfoxide was calculated, in addition, the number of viable nucleated cells was determined by testing with vital dye. The number of CD34+ cells in autografts stored in liquid nitrogen in the presence of dimethyl sulfoxide was calculated. The number of viable nucleated cells was determined by testing with a vital dye. The restoration of hematopoiesis after transplantation of autologous hematopoietic stem cells was assessed by the timing of compensation for neutropenia and thrombocytopenia, and the number of transfusions of platelet concentrate and erythrocyte-containing components in the posttransplantation period was taken into account. **Results.** With infusion of a dose of live CD34+ cells of more than 5×10^6 per kilogram of body weight in patients with multiple myeloma, a shorter period of neutropenia was observed, with non-Hodgkin's lymphomas, a significant reduction in the duration of cytopenia and a decrease in the number of transfusions of erythrocyte-containing components were revealed, in all nosological groups – a decrease in the number of necessary transfusions of platelet concentrate. With the viability of nucleated cells in leukoconcentrates of more than 70 % in patients with non-Hodgkin's lymphomas, a decrease in the timing of neutropenia and thrombocytopenia was found without significant intensification of transfusion therapy. **Conclusions.** The infusion of live CD34+ cells into oncohematological patients at a dose exceeding 5×10^6 per kilogram of body weight, with a viability of nucleated cells in leukoconcentrates exceeding 70 %, ensures a reduction in the duration of neutropenia and thrombocytopenia, as well as a decreased need for hemotransfusions during the early post-transplant period. The results obtained should be taken into account when planning the procurement and storage of autologous leukoconcentrates.

Key words: multiple myeloma, non-Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's lymphoma, hematopoiesis, leukoconcentrate, hematopoietic stem cell, nucleated cell, viability.

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

Correspondence author. Isaeva N.V., isaeva@niiigpk.ru

Citation. Isaeva N.V., Zorina N.A., Nazarova E.L., Poponina E.A., Sherstnev F.S. Analysis of the effect of autograft characteristics on the restoration of hemogram parameters and the need for hemotransfusions in oncohematological patients. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(2):151–157. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250216

Введение

В настоящее время высокодозная химиотерапия (ВДХТ) с трансплантацией аутологичных гемопоэтических клеток (аутоТГСК) эффективна в лечении таких онкогематологических заболеваний, как множественная миелома (ММ), неходжкинские лимфомы (НХЛ) и лимфома Ходжкина (ЛХ). Использование этого метода позволяет повысить частоту достижения полных ремиссий и увеличить показатели безрецидивной выживаемости [1–6]. Благодаря хоуминг-эффекту, плюрипотентные гемопоэтические стволовые клетки (ГСК), реинфузированные больному, заселяют костномозговые ниши и дают начало всем росткам гемопоэза. В качестве аутотрансплантата применяются лейкоконцентраты (ЛК), полученные из периферической крови больных методом аппаратного цитафереза после мобилизации клеток CD34+ [7].

Восстановление показателей кроветворения после ВДХТ связывают с дозой CD34-позитивных клеток [8]. Известно, что сбор оптимальной дозы ГСК (более 5×10^6 /кг массы тела пациента) из

периферической крови в ряде случаев оказывается проблематичным [9]. Кроме этого ГСК-содержащие клеточные продукты нуждаются в хранении путем криоконсервирования с использованием диметилсульфоксида. Неоспоримым в настоящее время является тот факт, что криоконсервирование ГСК-содержащего ЛК является неблагоприятным фактором, влияющим на его количественные и качественные характеристики [4, 10, 11]. Планирование трансплантационной дозы при использовании криоконсервированных ЛК предполагает учет снижения количества ГСК, а также ухудшение показателей качества ауто-трансплантата в связи с увеличением числа нежизнеспособных ядроконсодержащих клеток (ЯСК). Эффективным методом контроля качества криоконсервированного ЛК является определение жизнеспособности ЯСК, заключающееся в оценке проникновения в клетки флуоресцирующего ДНК-тропного красителя 7-аминоактиномицина D (aminoactinomycin D, 7-AAD) [11].

Наилучшим подтверждением достаточности дозы ГСК и приемлемости качества клеточ-

ного продукта в конечном счете остаются параметры восстановления кроветворения в раннем посттрансплантационном периоде, к которым в первую очередь относят продолжительность периодов нейтропении и тромбоцитопении, объем трансфузионной терапии [12]. Цель настоящего исследования состояла в анализе влияния характеристик аутотрансплантата на восстановление показателей гемограммы и потребность в гемотрансфузиях у больных ММ, НХЛ и ЛХ.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ 162 медицинских карт стационарных больных онкогематологической патологией (118 – с ММ, 23 – с НХЛ и 21 – с ЛХ). Нозологии НХЛ включали в себя диффузную В-крупноклеточную лимфому ($n = 15$), фолликулярную лимфому ($n = 7$) и анапластическую крупноклеточную лимфому ($n = 1$). Среди пациентов с ЛХ вариант нодулярного склероза отмечен у 14 человек, лимфоидное преобладание – у четырех, смешанно-клеточный вариант – у трех. Характеристика групп больных представлена в табл. 1. Все пациенты получали ВДХТ с последующим введением ГСК-содержащих ЛК, заготовленных методом автоматического цитафереза из мобилизованной крови. Кримоконсервирование ЛК выполняли путем смешивания его с раствором диметилсульфоксида в конечной концентрации 5 % и декстраном, с дальнейшим хранением в парах жидкого азота (температура -140°C). В день трансплантации кримоконсервированные ЛК извлекали из хранилища, размораживали на водяной бане при температуре $+40^{\circ}\text{C}$ до исчезновения кристаллов льда, смешивали в

равных долях с 5%-м раствором альбумина и проводили реинфузию больному.

Содержание живых CD34-позитивных клеток в ЛК после разморозки оценивали методом лазерной проточной цитометрии на цитофлуориметре FACSCantoTM II (BD Biosciences, США) с использованием моноклональных антител к CD45 и CD34, а также раствора 7-AAD. Долю жизнеспособных (7-AAD-негативных) клеток среди ЯСК в размороженных ЛК рассматривали как самостоятельный параметр качества трансплантата.

Восстановление показателей гемограммы после аутоТГСК определяли при поддержании количества нейтрофилов более $1 \times 10^9/\text{л}$ в течение трех дней подряд и числа тромбоцитов в крови не менее $20 \times 10^9/\text{л}$ при отсутствии трансфузии компонентов крови и проявлений геморрагического синдрома. Трансфузию концентрата тромбоцитов (КТ) проводили с профилактической целью при тромбоцитопении менее $10 \times 10^9/\text{л}$, у пациентов с наличием геморрагического синдрома и/или лихорадки – при содержании тромбоцитов менее $20 \times 10^9/\text{л}$. Показанием к трансфузии эритроцитсодержащего компонента (ЭСК) считали концентрацию гемоглобина менее 70 г/л или гематокрит менее 21 %, а при возникновении признаков анемии (постуральная гипотензия или тахикардия, одышка и головокружение при нагрузке, апатичность или спутанность сознания) – соответственно менее 90 г/л, или менее 29 %. Учитывали количество потребовавшихся лечебных доз КТ и ЭСК.

Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала (Me [Q1; Q3]). Статистическую значимость различий показателей оценивали с помощью критерия Манна – Уитни

Таблица 1. Характеристики больных ММ, НХЛ и ЛХ

Table 1. Groups of patients with multiple myeloma, non-Hodgkin's and Hodgkin's lymphomas

Характеристика	ММ, $n = 118$	НХЛ, $n = 23$	ЛХ, $n = 21$
Возраст, лет	55 (35–67)	42 (20–61)	33 (21–52)
Пол, n (%)			
мужской	54 (45,8)	12 (52,2)	16 (71,4)
женский	64 (54,2)	11 (47,8)	6 (28,6)
Доза ГСК, $\times 10^6$ на 1 кг массы тела	5,4 (2,4–17,8)	4,5 (2,1–18,2)	4,3 (2,5–13,2)
Доза ГСК, n (%)			
$> 5,0 \times 10^6$ на 1 кг массы тела	66 (55,9)	6 (26,1)	7 (33,3)
$< 5,0 \times 10^6$ на 1 кг массы тела	52 (44,1)	17 (73,9)	14 (66,7)
Жизнеспособность ЯСК в ЛК, %	75,8 (34,6–95,5)	75,1 (38,7–97,4)	73,3 (46,4–88,6)
Жизнеспособность ЯСК в ЛК, n (%)			
> 70 %	77 (65,3)	15 (65,2)	12 (57,1)
< 70 %	41 (34,7)	8 (34,8)	9 (42,9)

Примечание. непрерывные переменные представлены в виде медианы, минимального и максимального значения (Me (Min–Max)).

[13]. При уровне значимости $p < 0,05$ различия двух сравниваемых величин считали статистически значимыми.

Результаты и их обсуждение

В раннем посттрансплантационном периоде у всех пациентов отмечено угнетение кроветворения в виде панцитопении, обусловленной проведенной ВДХТ, на 10-е сутки была заметна тенденция к восстановлению числа нейтрофилов и тромбоцитов в периферической крови. Количество эритроцитов и уровень гемоглобина в раннем посттрансплантационном периоде снижались у 15,4 % обследованных (минимальные значения – $2,58 \times 10^{12}/л$ и 66 г/л соответственно). Гемотрансфузии выполнены 87,7 % больным.

Как видно из данных, представленных в табл. 1, в группе больных ММ преобладали лица с дозой $> 5 \times 10^6$ размороженных живых клеток CD34+ на 1 кг массы тела, в то время как обследованные с НХЛ и ЛХ получили преимущественно дозу $< 5 \times 10^6$. Известно, что при мобилизации ГСК при ММ наблюдаются наибольшие концентрации клеток CD34+ в крови, и эффективность лейкоцитафереза выше, чем при других нозологиях [2, 7]. На результативность сбора клеток CD34+ при онкогематологических заболеваниях оказывает влияние большое число факторов: антропометрические характеристики самого пациента, миелотоксическое действие предшествующей

цитотоксической и лучевой терапии, различия в процедурах мобилизации CD34+, число и объем цитафереза [8].

Результаты сопоставления параметров восстановления гемограммы и потребность в трансфузиях КТ и ЭСК при трансплантации разных доз живых клеток CD34+ представлены в табл. 2. У пациентов с ММ, получивших $> 5 \times 10^6$ живых клеток CD34+ на 1 кг массы тела, период нейтропении был короче, чем у тех, кому ввели дозу $< 5 \times 10^6$, в сроках восстановления числа тромбоцитов различий не обнаружили. У больных ЛХ статистическая разница в сроках восстановления числа нейтрофилов и тромбоцитов в зависимости от реинфузированной дозы CD34+ не зарегистрирована. Пациентам с ММ и ЛХ, получившим дозу живых клеток CD34+ $> 5 \times 10^6$ на 1 кг массы тела, потребовалось меньше трансфузий КТ, чем в группе с дозой $< 5 \times 10^6$. Количество переливаний ЭСК у больных ММ и ЛХ с разными дозами клеток CD34+ было сопоставимым.

У больных НХЛ, получивших дозу живых клеток CD34+ $> 5 \times 10^6$ клеток на 1 кг массы тела, периоды нейтропении и тромбоцитопении были короче, им выполнялось большее число трансфузий КТ и ЭСК по сравнению с получившими дозу живых клеток CD34+ $< 5 \times 10^6$ (см. табл. 2). Если никому из обследованных с большей дозой клеток CD34+ не потребовались ЭСК в течение раннего трансплантационного периода, то у больных с меньшей дозой CD34+ переливания ЭСК вы-

Таблица 2. Сроки восстановления количества нейтрофилов и тромбоцитов, число переливаний КТ и ЭСК при разных трансплантационных дозах живых клеток CD34+

Table 2. Recovery time of the number of neutrophils and platelets, the number of platelet concentrate and erythrocyte-containing component transfusions at different transplantation doses of live CD34+ cells

Исследуемый показатель	Доза живых CD34+ клеток		<i>p</i>
	$> 5 \times 10^6 / кг$	$< 5 \times 10^6 / кг$	
ММ			
Время восстановления числа нейтрофилов, сут	13,0 [12,0; 14,0]	14,5 [13,0; 14,0]	0,037
Время восстановления числа тромбоцитов, сут	14,0 [13,0; 19,8]	15,0 [12,8; 19,5]	0,400
Число трансфузий КТ	1,0 [0,0; 1,5]	2,0 [1,3; 2,5]	0,007
Число трансфузий ЭСК	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,0]	0,260
НХЛ			
Время восстановления числа нейтрофилов, сут	10,5 [10,0; 11,9]	14,0 [12,0; 14,0]	0,003
Время восстановления числа тромбоцитов, сут	12,0 [10,0; 18,5]	19,0 [15,0; 27,0]	0,031
Число трансфузий КТ	0,0 [0,0; 0,3]	3,5 [2,0; 5,0]	$< 0,001$
Число трансфузий ЭСК	0	1,0 [0,0; 1,8]	0,026
ЛХ			
Время восстановления числа нейтрофилов, сут	11,0 [11,0; 12,0]	11,5 [11,3; 12,8]	0,556
Время восстановления числа тромбоцитов, сут	14,0 [10,0; 18,5]	14,5 [15,0; 27,0]	0,180
Число трансфузий КТ	1,0 [0,0; 2,5]	3,0 [2,0; 4,0]	0,003
Число трансфузий ЭСК	0	0	0,310

полняли в 41,2 % случаев. Таким образом, отмечено большее влияние трансплантационной дозы ГСК на скорость восстановления показателей гемограммы и интенсивность трансфузионной поддержки в группе больных НХЛ, чем ММ и ЛХ.

Осложнения раннего посттрансплантационного периода связаны с токсическими эффектами режимов кондиционирования [2]. В целом полученные данные согласуются с результатами работ о влиянии дозы ГСК на течение ранней реконституции гемопоэза [8]. В литературе обсуждение эффективности аутоТГСК чаще посвящено пациентам с ММ и в меньшей степени – лицам с другими лимфопролиферативными заболеваниями [2, 8]. Результаты недавних исследований свидетельствуют о сохраняющихся трудностях при применении аутоТГСК в лечении рецидивирующих/рефрактерных форм неходжкинских лимфом и необходимости дальнейшей разработки методов их терапии [3, 6].

Число пациентов, получивших ЛК с жизнеспособностью ЯСК > 70 % и < 70 % в трансплантате, представлено в табл. 1. Ранее нами установлено, что наиболее критичными для увеличения проницаемости клеточных мембран и, следовательно, для снижения числа жизнеспособных клеток являются этапы замораживания и декриоконсервирования биопродукта, кроме этого показано отсутствие связи жизнеспособности ЯСК в размороженных ЛК с длительностью их сохра-

нения в присутствии диметилсульфоксида [11]. Другие причины значительного варьирования жизнеспособности ЯСК изучены недостаточно.

Результаты анализа параметров восстановления гемограммы и потребность в гемотрансфузиях в зависимости от относительного числа жизнеспособных ЯСК в ЛК представлены в табл. 3. У больных ММ и ЛХ, получивших ЛК с большей (> 70 %) и меньшей (< 70 %) жизнеспособностью, длительность нейтропении, период тромбоцитопении, интенсивность трансфузионной терапии были сопоставимыми. В группе больных НХЛ, которым введены ЛК с жизнеспособностью ЯСК > 70 %, период нейтропении оказался короче ($p < 0,05$), тромбоцитопения сохранялась менее длительно ($p < 0,05$), чем при использовании ЛК с жизнеспособностью < 70 %, при этом отмечено сопоставимое число трансфузий КТ и ЭСК.

Известны исследования эффективности ГСК-содержащих трансплантационных продуктов, подвергшихся криопротекции и без нее [4]. Однако использование неконсервированных ГСК недоступно для большей части нуждающихся пациентов в связи с превышением времени кондиционирования над допустимыми сроками сохранения ЛК без замораживания. Криоконсервирование ГСК-содержащих ЛК при аутоТГСК остается наиболее часто применяющейся технологией, требующей дальнейшего изучения.

Таблица 3. Сроки восстановления количества нейтрофилов и тромбоцитов, число переливаний КТ и ЭСК в зависимости от жизнеспособности ЯСК в ЛК

Table 3. Recovery time of the number of neutrophils and platelets, the number of platelet concentrate and erythrocyte-containing component transfusions with different viability of nucleated cells in the leukoconcentrates

Исследуемый показатель	Жизнеспособность ЯСК		p
	> 70 %	< 70 %	
ММ			
Время восстановления числа нейтрофилов, сут	13,0 [12,0; 14,0]	13,0 [12,0; 14,0]	0,340
Время восстановления числа тромбоцитов, сут	14,0 [12,0; 20,0]	15,0 [13,0; 18,0]	0,350
Число трансфузий КТ	1,0 [0,0; 2,0]	1,0 [1,0; 1,3]	0,40
Число трансфузий ЭСК	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,0]	0,200
НХЛ			
Время восстановления числа нейтрофилов, сут	12,0 [11,0; 13,0]	14,5 [13,5; 15,3]	0,020
Время восстановления числа тромбоцитов, сут	15,0 [13,5; 22,0]	20,0 [16,5; 21,8]	0,031
Число трансфузий КТ	2,0 [1,5; 5,0]	1,5 [1,0; 4,3]	0,350
Число трансфузий ЭСК	0,0 [0,0; 0,5]	0,0 [0,0; 0,0]	0,420
ЛХ			
Время восстановления числа нейтрофилов, сут	11,0 [10,8; 12,0]	11,0 [11,0; 14,0]	0,285
Время восстановления числа тромбоцитов, сут	14,0 [12,5; 16,3]	15,0 [14,0; 26,0]	0,095
Число трансфузий КТ	2,0 [2,0; 3,0]	3,0 [1,5; 4,3]	0,320
Число трансфузий ЭСК	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,0]	0,310

Заключение

Установлено, что инфузия онкогематологическим больным дозы живых клеток CD34+ в дозе более 5×10^6 на 1 кг массы тела с жизнеспособностью ЯСК в ЛК более 70 % обеспечивает в раннем посттрансплантационном периоде сокращение длительности нейтропении и тромбоцитопении, снижение потребности в гемотрансфузиях. Полученные результаты следует учитывать при планировании заготовки и хранения аутологичных ЛК.

Список литературы

1. Passweg J.R., Baldomero H., Bader P., Bonini C., Cesaro S., Dreger P., Duarte R.F., Dufour C., Kuball J., Farge-Bancel D., ... Mohty M. Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40000 transplants annually. *Bone Marrow Transplantation*. 2016;51(6):786–792. doi: 10.1038/bmt.2016.20
2. Грицаев С.В., Кузяева А.А., Бессмельцев С.С. Отдельные аспекты аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при множественной миеломе. *Клин. онкогематол.* 2017;10(1):7–12. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-1-7-12
3. Arboe B., Olsen M.H., Gorlov J.S., Duun-Henriksen A.K., Dalton S.O., Johansen C., de Nully Brown P. Treatment intensity and survival in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma in Denmark: a real-life population-based study. *Clin. Epidemiol.* 2019;11:207–216. doi: 10.2147/CLEP.S178003
4. Волошин С.В., Гарифуллин А.Д., Кузяева А.А., Синицына Н.Н., Алексеева Н.Н., Шмидт А.В., Линников С.Ю., Шуваев В.А., Кувшинов А.Ю., Потихонова Н.А., ... Сидоркевич С.В. Эффективность и безопасность аутологичной трансплантации некрийоконсервированных гемопоэтических стволовых клеток у больных множественной миеломой. *Онкогематология*. 2022;17(2):82–94. doi: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-82-94
5. Демина Е.А., Тумян Г.С., Моисеева Т.Н., Михайлова Н.Б., Мякова Н.В., Румянцев А.Г., Масчан А.А., Капланов К.Д., Шмаков Р.Г., Фалалеева Н.А., ... Хайлова Ж.В. Лимфома Ходжкина. *Соврем. онкол.* 2020;22(2):6–33. doi: 10.26442/18151434.2020.2.200132
6. Смольянинова А.К., Беляева А.В., Сидорова Ю.В., Габеева Н.Г., Татарникова С.А., Бадмажапова Д.С., Королева Д.А., Гемджян Э.Г., Ковригина А.М. ... Звонков Е.Е. Высокодозная химиотерапия с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток в первой линии терапии фолликулярной лимфомы. *Гематол. и трансфузиол.* 2023;68(3):344–362. doi:10.35754/0234-5730-2022-68-3-344-362
7. Покровская О.С., Менделеева Л.П., Гальцева И.В., Давыдова Ю.О., Гапонова Т.В. Протокол

мобилизации и сбора гемопоэтических стволовых клеток. В кн.: *Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови*. Т. 2. Ред. В.Г. Савченко. М.: Практика, 2018; 1031–1040.

8. Sauer S., Pavel P., Schmitt A., Cremer M., Kriegsmann M., Bruckner T., Jordan K., Wuchter P., Müller-Tidow C., Kriegsmann K. Low-dose peripheral blood stem cell graft after high-dose chemotherapy – an evaluation of hematopoietic reconstitution. *BMC Cancer*. 2020;20(1):353. doi: 10.1186/s12885-020-06873-7

9. He X., Jiang D., Zhao L., Chen S., Zhu Y., He Q., He Y. Predictive factors for peripheral blood stemcell mobilization in multiple myeloma in the era of novel therapies: A single-center experience. *Cancer Med*. 2024;13(11):e7356. doi: 10.1002/cam4.7356

10. Belisário A.R., da Costa Funes A.P., Luz J.R., de Almeida Costa L., Furtado M.D.S.B.S., Martins M.C., Cruz N.G., Pederzoli P.R.M.P., de Andrade R.K., Libânio M.R.I.S., de Lima Prata K. Influence of laboratory procedures on postthawing cell viability and hematopoietic engraftment after autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Transfusion*. 2021;61(4):1202–1214. doi: 10.1111/trf.16289

11. Исаева Н.В., Минаева Н.В., Утемов С.В., Шерстнев, Ф.С., Зорина Н.А., Змеева Ю.С., Бутолина М.А. Жизнеспособность ядроконцентрированных клеток в лейкоконцентратах на этапах их получения, замораживания и декрийоконсервирования. *Бюл. сиб. мед.* 2023;22(2):46–52. doi: 10.20538/1682-0363-2023-2-46-52

12. International Standards for Hematopoietic Cellular Therapy Product Collection, Processing, and Administration, Eighth Edition. Available at: <https://www.ebmt.org/8th-edition-fact-jacie-standards>

13. Кулаичев А.П. Методы и средства комплексного анализа данных: учеб. пособие. М.: ФОРУМ, 2018. 512 с.

References

1. Passweg J.R., Baldomero H., Bader P., Bonini C., Cesaro S., Dreger P., Duarte R.F., Dufour C., Kuball J., Farge-Bancel D., ... Mohty M. Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40000 transplants annually. *Bone Marrow Transplantation*. 2016;51(6):786–792. doi: 10.1038/bmt.2016.20
2. Gritsaev S.V., Kuzyaeva A.A., Bessmel'tsev S.S. Certain aspects of autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology*. 2017;10(1):7–12. [In Russian]. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-1-7-12
3. Arboe B., Olsen M.H., Gorlov J.S., Duun-Henriksen A.K., Dalton S.O., Johansen C., de Nully Brown P. Treatment intensity and survival in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma in Denmark: a real-life population-based study.

Clin. Epidemiol. 2019;11:207–216. doi: 10.2147/CLEP.S178003

4. Voloshin S.V., Garifullin A.D., Kuzyaeva A.A., Sinitsyna N.N., Alekseeva N.N., Schmidt A.V., Linnikov S.Yu., Shuvaev V.A., Kuvshinov A.Yu., Potikhonova N.A., ... Sidorkevich S.V. The use of non-cryopreserved hematopoietic stem cells for autologous transplantation in multiple myeloma patients. *Onkologematologiya = Oncohematology*. 2022;17(2):82–94. [In Russian]. doi: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-82-94

5. Demina E.A., Tumian G.S., Moiseeva T.N., Mikhailova N.B., Miakova N.V., Rumiantsev A.G., Maschan A.A., Kaplanov K.D., Shmakov R.G., Falaleeva N.A., ... Khaylova Zh.V. Hodgkin's lymphoma. *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology*. 2020;22(2):6–33. [In Russian]. doi: 10.26442/18151434.2020.2.200132

6. Smolyaninova A.K., Belyayeva A.V., Sidorova Yu.V., Gabeeva N.G., Tatarnikova S.A., Badmazhapova D.S., Koroleva D.A., Gemdzhian E.G., Kovrigina A.M., ... Zvonkov E.E. High-dose chemotherapy with transplantation of autologous hematopoietic stem cells in the first line of follicular lymphoma therapy. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology*. 2023;68(3):344–362. [In Russian]. doi:10.35754/0234-5730-2022-68-3-344-362

7. Pokrovskaya O.S., Mendeleva L.P., Galtseva I.V., Davydova Yu.O., Gaponova T.V. Protocol for mobilization and collection of hematopoietic stem cells. *In the book: Diagnostic algorithms and treatment protocols for diseases of the blood system.. V. 2.* Ed. V.G. Savchenko. Moscow: Praktika, 2018; 1031–1040. [In Russian].

8. Sauer S., Pavel P., Schmitt A., Cremer M., Kriegsmann M., Bruckner T., Jordan K., Wuchter P., Müller-Tidow C., Kriegsmann K. Low-dose peripheral blood stem cell graft after high-dose chemotherapy – an evaluation of hematopoietic reconstitution. *BMC Cancer*. 2020;20(1):353. doi: 10.1186/s12885-020-06873-7

9. He X., Jiang D., Zhao L., Chen S., Zhu Y., He Q., He Y. Predictive factors for peripheral blood stemcell mobilization in multiple myeloma in the era of novel therapies: A single-center experience. *Cancer Med*. 2024;13(11):e7356. doi: 10.1002/cam4.7356

10. Belisário A.R., da Costa Funes A.P., Luz J.R., de Almeida Costa L., Furtado M.D.S.B.S., Martins M.C., Cruz N.G., Pederzoli P.R.M.P., de Andrade R.K., Libânio M.R.I.S., de Lima Prata K. Influence of laboratory procedures on postthawing cell viability and hematopoietic engraftment after autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Transfusion*. 2021;61(4):1202–1214. doi: 10.1111/trf.16289

11. Isaeva N.V., Minaeva N.V., Utemov S.V., Sherstnev F.S., Zorina N.A., Zmeeva Yu.S., Butolina M.A. Viability of mononuclear cells in leukocyte concentrates at the stages of their preparation, freezing, and thawing. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*. 2023;22(2):46–52. [In Russian]. doi: 10.20538/1682-0363-2023-2-46-52

12. International Standards for Hematopoietic Cellular Therapy Product Collection, Processing, and Administration, Eighth Edition. Available at: <https://www.ebmt.org/8th-edition-fact-jacie-standards>

13. Kulaichev A.P. Methods and tools for complex data analysis: textbook. Moscow: FORUM, 2018. 512 p. [In Russian].

Сведения об авторах:

Исаева Наталья Васильевна, к.б.н., ORCID: 0000-0001-9766-5137, e-mail: isaeva@niigpk.ru

Зорина Наталья Александровна, к.м.н., ORCID: 0000-0003-1948-209X, e-mail: zorina@niigpk.ru

Назарова Елена Львовна, к.м.н., ORCID: 0000-0003-2010-8679, e-mail: nazarova@niigpk.ru

Попонина Елена Александровна, к.м.н., ORCID: 0000-0003-4941-1735, e-mail: poponinaea@niigpk.ru

Шерстнев Филипп Сергеевич, к.м.н., ORCID: 0000-0002-1751-8522, e-mail: sherstnyov_phil@mail.ru

Information about the authors:

Natalya V. Isaeva, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0001-9766-5137, e-mail: isaeva@niigpk.ru

Natalya A. Zorina, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-1948-209X, e-mail: zorina@niigpk.ru

Elena L. Nazarova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-2010-8679, e-mail: nazarova@niigpk.ru

Elena A. Poponina, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-4941-1735, e-mail: poponinaea@niigpk.ru

Filipp S. Sherstnev, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-1751-8522, e-mail: sherstnyov_phil@mail.ru

Поступила в редакцию 26.11.2024

После доработки 12.01.2025

Принята к публикации 22.02.2025

Received 26.11.2024

Revision received 12.01.2025

Accepted 22.02.2025

Комбинированная таргетная терапия (дабрафениб и траметиниб) в лечении метастатического $BRAF^{V600E}$ -позитивного анапластического рака щитовидной железы: клинические случаи

С.С. Лебедев¹, З.А. Багателия^{1,3}, К.С. Титов^{1,2}, Д.Н. Греков^{1,3}, А.Г. Платонова¹, А.Ю. Трушин¹, И.В. Тур¹

¹Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина
125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, 5

²Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

³Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования
Минздрава России
125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1

Резюме

Анапластический рак щитовидной железы (АРЩЖ) – это редкая форма злокачественных новообразований ЩЖ, характеризующаяся высокой агрессивностью и крайне неблагоприятным прогнозом. На данный момент рассматриваются две основные модели происхождения АРЩЖ: анапластическая карцинома возникает либо из ранее существовавших у пациента клеток высокодифференцированных опухолей ЩЖ путем дедифференцировки, либо *de novo*. От 20 до 50 % АРЩЖ имеют активирующие мутации V600E в гене *BRAF*. Комбинация двух таргетных препаратов дабрафениба и траметиниба продемонстрировала многообещающие результаты при ряде редких онкологических заболеваний с мутацией V600E в гене *BRAF*, в том числе в небольшой когорте пациентов с $BRAF^{V600E}$ -позитивным АРЩЖ. Мы представляем два клинических случая: лечение пациентов 74 лет и 71 года, у которых на фоне высокодифференцированной карциномы ЩЖ произошла дедифференцировка до АРЩЖ. У больных в ходе молекулярно-генетического анализа выявлена мутация V600E в гене *BRAF*. Оба пациента более 12 месяцев получают таргетную терапию по схеме: дабрафениб 300 мг ежедневно + траметиниб 2 мг ежедневно. Лечение переносят удовлетворительно, без значимых нежелательных явлений, данных за рецидив или прогрессирование болезни по данным контрольного обследования не получено. Качество жизни сохранено на высоком уровне. **Заключение.** В последние годы прогноз $BRAF^{V600E}$ -позитивной АРЩЖ стал лучше за счет новых методов лекарственного лечения, таких как таргетная терапия. Низкая распространенность АРЩЖ затрудняет проведение крупных рандомизированных клинических исследований, что делает особенно важной необходимость международных многоцентровых инициатив.

Ключевые слова: анапластический рак щитовидной железы, мутация V600E в гене *BRAF*, таргетная терапия, дабрафениб, траметиниб.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Лебедев С.С., e-mail: lebedevssd@yandex.ru

Для цитирования. Лебедев С.С., Багателия З.А., Титов К.С., Греков Д.Н., Платонова А.Г., Трушин А.Ю., Тур И.В. Комбинированная таргетная терапия (дабрафениб и траметиниб) в лечении метастатического $BRAF^{V600E}$ -позитивного анапластического рака щитовидной железы: клинические случаи. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(2):158–164. doi: 10.18699/SSMJ20250217

Combined target therapy (dabrafenib and trametinib) in the treatment of metastatic $BRAF^{V600E}$ -positive anaplastic thyroid cancer: clinical cases

S.S. Lebedev¹, Z.A. Bagateliya^{1,3}, K.S. Titov^{1,2}, D.N. Grekov^{1,3}, A.G. Platonova¹, A.Yu. Trushin¹, I.V. Tur¹

¹ S.P. Botkin City Clinical Hospital of the Moscow Healthcare Department
125284, Moscow, 2nd Botkinskiy dr., 5

² Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba
117198, Moscow, Miklukho-Maklaya st., 6

³ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education
125993, Moscow, Barrikadnaya st., 2/1

Abstract

Anaplastic thyroid cancer (ATC) is a rare form of thyroid malignancy with a high aggressiveness and an extremely poor prognosis. Currently, two main models of ATC origin are considered: anaplastic carcinoma arises either from a patient's pre-existing highly differentiated thyroid tumor cells through dedifferentiation, or *de novo*. Between 20 and 50% of ATC have activating V600E mutations in the *BRAF* gene. The combination of the two targeted drugs dabrafenib and trametinib has shown promising results in a number of rare cancers with V600E mutations in the *BRAF* gene, including a cohort of patients with BRAF-positive ATC. We present two clinical cases, namely the treatment of two patients, aged 74 and 71, in whom, against the background of highly differentiated thyroid carcinoma, dedifferentiation to ATC occurred. Molecular genetic analysis revealed a *BRAF* V600E mutation in both patients. Both patients have been receiving targeted therapy for more than 12 months according to the regimen: Dabrafenib 300 mg daily + trametinib 2 mg daily. Treatment was tolerated satisfactorily, without significant adverse events, no data for relapse or progression of the disease were obtained according to follow-up examination. Quality of life was maintained at a high level. **Conclusions.** In recent years, the prognosis of BRAF-positive ATC has been improved by new drug therapies, such as targeted therapy. The low prevalence in the ATC makes it difficult to conduct large randomized clinical trials, making the need for international multicenter initiatives particularly important.

Key words: anaplastic thyroid carcinoma, *BRAF* V600E mutation, targeted therapy, dabrafenib, trametinib.

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

Correspondence author. Lebedev S.S., e-mail: lebedevssd@yandex.ru

Citation. Lebedev S.S., Bagateliya Z.A., Titov K.S., Grekov D.N., Platonova A.G., Trushin A.Yu., Tur I.V. Combined target therapy (dabrafenib and trametinib) in the treatment of metastatic *BRAF*^{V600E}-positive anaplastic thyroid cancer: clinical cases. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(2):158–164. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250217

Введение

Анапластический рак щитовидной железы (АРЩЖ) – это редкая форма злокачественных новообразований ЩЖ, характеризующаяся высокой агрессивностью и крайне неблагоприятным прогнозом. Хотя анапластическая карцинома достаточно редко встречается среди злокачественных новообразований ЩЖ (1–3 %), она является причиной около 50 % связанных с ними смертей [1, 2]. На сегодняшний день не существует эффективного стандартизованного лечения АРЩЖ, явного влияния на прогноз заболевания не демонстрируют хирургия, лучевая терапия, химиотерапия, симптоматическое лечение. Поэтому, несмотря на все достижения в области лечения онкологических заболеваний, медиана общей выживаемости пациентов с диагнозом АРЩЖ составляет от 4 до 12 месяцев с момента постановки диагноза, а долгоживущие пациенты встречаются настолько редко, что их диагноз ставится под сомнение [3, 4].

Американский объединенный комитет по раку (AJCC) определяет все случаи АРЩЖ как злокачественные новообразования IV стадии,

а первичная опухоль всегда классифицируется как T4. Для стадии IVA опухоли интратиреоидальные (T4a) и без поражения лимфатических узлов или отдаленных метастазов (N0 и M0 соответственно), а на стадии IVB первичная опухоль демонстрирует значительное экстраиреоидное распространение (T4b; любой N и M0). В стадии IVC пациенты имеют отдаленные метастазы (любой T, любой N, M1). Еще одной важной классификацией, определяющей прогноз пациентов с АРЩЖ, помимо классификации TNM, является шкала «прогностического индекса» (ПИ), разработанная I. Sugitani et al. [5]. Она основана на наличии или отсутствии четырех неблагоприятных факторов, которые наблюдаются у пациентов с диагнозом АРЩЖ: ПИ1 – острые симптомы (длительный анамнез тяжелых жалоб, таких как дисфония, дисфагия, одышка и быстрый рост опухоли <1 месяца), ПИ2 – лейкоцитоз (количество лейкоцитов более 10 000 / мм³), ПИ3 – размер опухоли > 5 см, ПИ4 – отдаленные метастазы. Так, в первоначальном исследовании пациенты с ПИ1 показали 62%-ю выживаемость на отметке

6 месяцев, а все пациенты с ПИ4 умерли в течение 3 месяцев. Дальнейшие исследования также подтвердили пользу ПИ для более правильного прогнозирования исходов болезни и выбора оптимальной тактики лечения [5–7].

Клиническая картина обычно обусловлена крайней агрессивностью опухоли. У большинства пациентов типичным проявлением является быстрое увеличение ее объема в области шеи (время удвоения объема опухоли может составлять одну неделю). Наиболее частыми симптомами АРЩЖ являются боль в области шеи, дисфония, дисфагия, охриплость голоса, одышка, которые связаны с механическим сдавлением гортани, трахеи и/или пищевода объемными массами опухоли [5, 8]. Системные симптомы включают потерю веса, одышку за счет метастатического поражения легких. Более чем у 50 % пациентов на момент постановки диагноза имеются отдаленные метастазы. Чаще всего выявляется метастатическое поражение легких, костей, головного мозга [9].

АРЩЖ возникает из фолликулярных клеток ЩЖ. В отличие от клеток высокодифференцированного рака ЩЖ (который можно разделить на папиллярные и фолликулярные карциномы), клетки АРЩЖ не сохраняют биологических особенностей и функций нормальных фолликулярных клеток, таких как синтез тиреоглобулина, поглощение йода и других. Таким образом, в отличие от большинства высокодифференцированных карцином ЩЖ, для которых хирургическое вмешательство и радиойодтерапия связана с хорошим прогнозом, АРЩЖ представляет собой серьезную клиническую проблему, поскольку он очень агрессивен и не имеет сравнительно эффективных вариантов терапии [5, 10]. Однако новые открытия в молекулярной биологии АРЩЖ позволили протестировать несколько таргетных препаратов.

Патогенез анапластических опухолей ЩЖ не совсем ясен. На данный момент рассматриваются две основные модели происхождения АРЩЖ: анапластическая карцинома возникает либо из ранее существовавших у пациента клеток высокодифференцированных опухолей ЩЖ путем дедифференцировки, либо *de novo*. В результате исследования I. Landa et al., в котором при помощи секвенирования и других генетических методов изучен гистологический материал АРЩЖ и высокодифференцированных злокачественных новообразований ЩЖ (в качестве группы сравнения), выяснилось, что АРЩЖ обладает большой мутационной нагрузкой, включая более высокую частоту мутаций в гене *TP53*, промоторе *TERT*, эффекторах пути PI3K/AKT/mTOR, субъединицах SWI/SNF и гистоновых метилтрансферазах. Эти данные подтверждают модель онкогенеза,

согласно которой АРЩЖ возникает из высокодифференцированных опухолей посредством накопления ключевых дополнительных генетических аномалий, многие из которых имеют прогностическую и возможную терапевтическую значимость. Так, мутации в генах *BRAF*, *NRAS* и *HRAS* более характерны для опухолей АРЩЖ с участками высокодифференцированной карциномы ЩЖ, чем для опухолей без таких участков; мутации в гене *BRAF* могут быть связаны с различными фенотипическими и биологическими свойствами папиллярного рака ЩЖ, которые в свою очередь участвуют в дедифференцировке фолликулярных клеток до низкодифференцированных и анапластических карцином [5, 11, 12].

Чтобы оценить влияние происхождения заболевания на исход, Y. Nachalon et al. сравнили выживаемость пациентов с АРЩЖ *de novo* ($n = 16$) и больных АРЩЖ, имеющих в анамнезе папиллярный рак ЩЖ ($n = 10$), которым выполнялось хирургическое лечение, лучевая терапия, химиотерапия, а при невозможности удалить опухоль – паллиативная лучевая терапия; она составила 9 [5,4–12,5] и 4 [1,0–6,9] месяцев (медиана [95 % ДИ]) соответственно. Полученные данные могут указывать на худший прогноз у пациентов с АРЩЖ, имеющих в анамнезе папиллярный рак ЩЖ, однако различия между двумя группами не были статистически значимыми ($p = 0,15$) [3].

От 20 до 50 % АРЩЖ имеют активирующие мутации V600E в гене *BRAF*. В моделях трансгенных мышей с АРЩЖ и мутацией V600E в гене *BRAF* комбинированное выключение киназы B-Raf и митогенактивированной протеинкиназы (MAPK) оказывает более выраженное противоопухолевое действие, чем ингибирование B-Raf в монотерапии, свидетельствуя о том, что двойное угнетение сигнального пути MAPK улучшает ответ на лечение и замедляет или предотвращает реактивацию MAPK-пути – известный механизм устойчивости. Эта стратегия оказалась успешной в лечении меланомы, связанной с *BRAF*-мутацией V600E: комбинированное ингибирование BRAF (дабрафениб) и киназы MAPK (траметиниб) увеличило общую частоту ответа, продолжительность ответа, выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость по сравнению с монотерапией дабрафенибом [13, 14].

V. Subbiah et al. провели исследование фазы II, в которое включили 16 пациентов с АРЩЖ и мутацией V600E в гене *BRAF*. Все больные получали комбинацию пероральных таргетных препаратов (дабрафениб в дозировке 150 мг два раза в день и траметиниб в дозировке 2 мг один раз в день), лечение продолжалось до непереносимой токсичности, прогрессирования заболевания или

смерти. Первичной конечной точкой, оцененной исследователями, была частота объективного ответа, вторичными – продолжительность ответа, выживаемость без прогрессирования, общая выживаемость и безопасность. Ранее все пациенты получили хирургическое лечение и/или лучевую терапию, шестеро – системную химиотерапию. Частота объективного ответа составила 69 [41–89] %. По мнению авторов, у одного человека отмечался полный ответ, но независимая оценка по системе RECIST 1.1 этого не подтвердила. На момент публикации статьи медианы продолжительности ответа, выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости не были достигнуты вследствие отсутствия события, но представлены результаты с 12-месячными оценками: 90, 79 и 80 % соответственно. Самыми часто встречающимися побочными эффектами были усталость (38 %), гипертермия (37 %) и тошнота (35 %). Новых нежелательных явлений не обнаружено [14].

Обычные схемы химиотерапии на основе антрациклинов демонстрируют низкую частоту ответа при короткой продолжительности [15]. Учитывая редкость данной патологии, низкую эффективность стандартных схем химиотерапии, мы представляем серию клинических случаев лечения пациентов с $BRAF^{V600E}$ -позитивным АРЩЖ при помощи комбинации дабрафениба и траметиниба.

Клинические случаи

Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Пациентка Н., 74 года

02.10.2020 выполнена тотальная тиреоидэктомия по поводу папиллярного рака ЩЖ. Проведена радиоiodтерапия. Далее пациентка наблюдалась у онколога в диспансере по месту жительства, проводилась заместительная терапия L-тироксином. При очередном контрольном обследовании по данным компьютерной томографии (КТ) грудной клетки в октябре 2021 г. выявлено очаговое поражение легких, медиастинальная лимфаденопатия. Консультирована торакальным хирургом. 02.11.2021 выполнена видеоассистированная медиастинальная лимфаденэктомия и атипичная резекция нижней доли левого легкого. По данным гистологического исследования: анапластическая карцинома ЩЖ, плеоморфноклеточный вариант; морфологическая картина из образования легкого, лимфоузла и ЩЖ идентична – анапластическая карцинома. По данным молекулярно-генетического исследования выявлена мутация V600E гена *BRAF*. С 06.12.2021 в течение более 14 месяцев пациентка получала таргетную терапию по схеме: дабрафениб 300 мг ежедневно + траметиниб 2 мг ежедневно.

В S4 правого легкого по ходу междолевой горизонтальной плевры визуализируется полигональный очаг размером 9×6 мм (без динамики). По данным контрольного обследования, у пациентки стабилизация заболевания по RECIST1.1. с тенденцией к положительной динамике (рис. 1). На данный момент данных за прогрессирование/рецидив онкологического заболевания не полу-

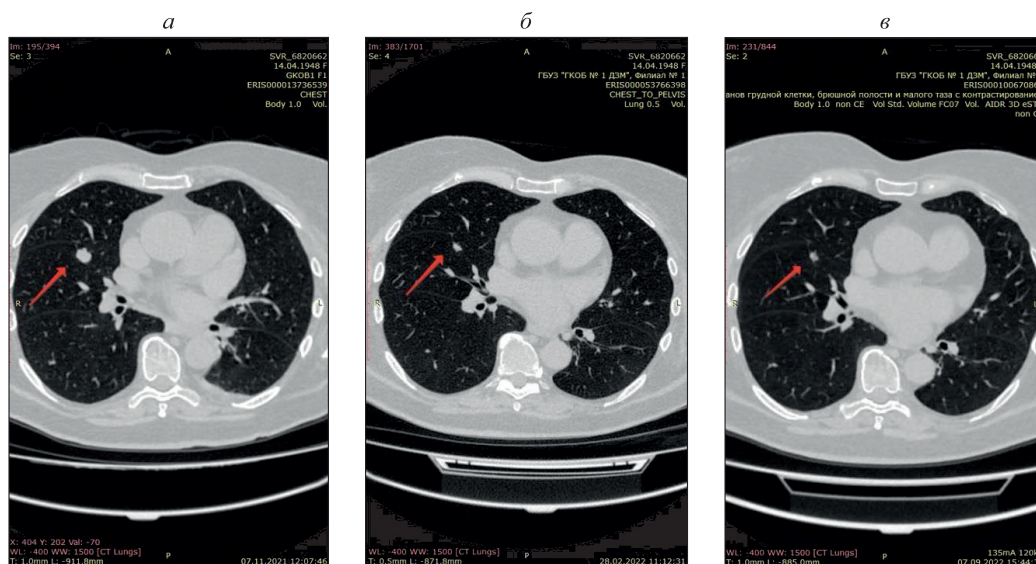


Рис. 1. Уменьшение метастатического очага (стрелки) в легком в динамике: ноябрь 2021 г. (а), февраль 2022 г. (б), сентябрь 2022 г. (в)

Fig. 1. Decrease of the metastatic focus (arrows) in the lung over time: November 2021 (a), February 2022 (б), September 2022 (в)

чено, пациентка получает таргетную терапию без клинически значимых нежелательных явлений, переносимость удовлетворительная, качество жизни сохранено на высоком уровне.

Пациент Б., 71 год

В течение длительного времени наблюдался у эндокринолога, в мае 2021 г. стал отмечать осиплость голоса, боли в плече. При дообследовании по данным УЗИ выявлено опухолевое образование ЩЖ. 08.07.2021 выполнена тиреоидэктомия, лимфаденэктомия шеи справа. По данным гистологического исследования выявлена двухкомпонентная карцинома: 90 % – анапластическая (веретеноклеточный вариант), 10 % – папиллярная

(классический вариант). Прорастание капсулы ЩЖ. По данным КТ от июня 2021 г. выявлены очаговые образования в легких, исключить секундарный характер не представлялось возможным; пациент был оставлен под динамическое наблюдение. В августе 2021 г. отметил ухудшение состояния в виде сложности проглатывания пищи и воды, жалобы на боль в ухе.

По данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с КТ, от 17.08.2021 – наличие высокоактивной специфической ткани высокой агрессивности правых отделов ложа удаленной ЩЖ. Множественные метастатические очаги в легких. 30.08.2021–20.09.2021 проведено два курса полихимиотерапии (паклитаксел + кар-

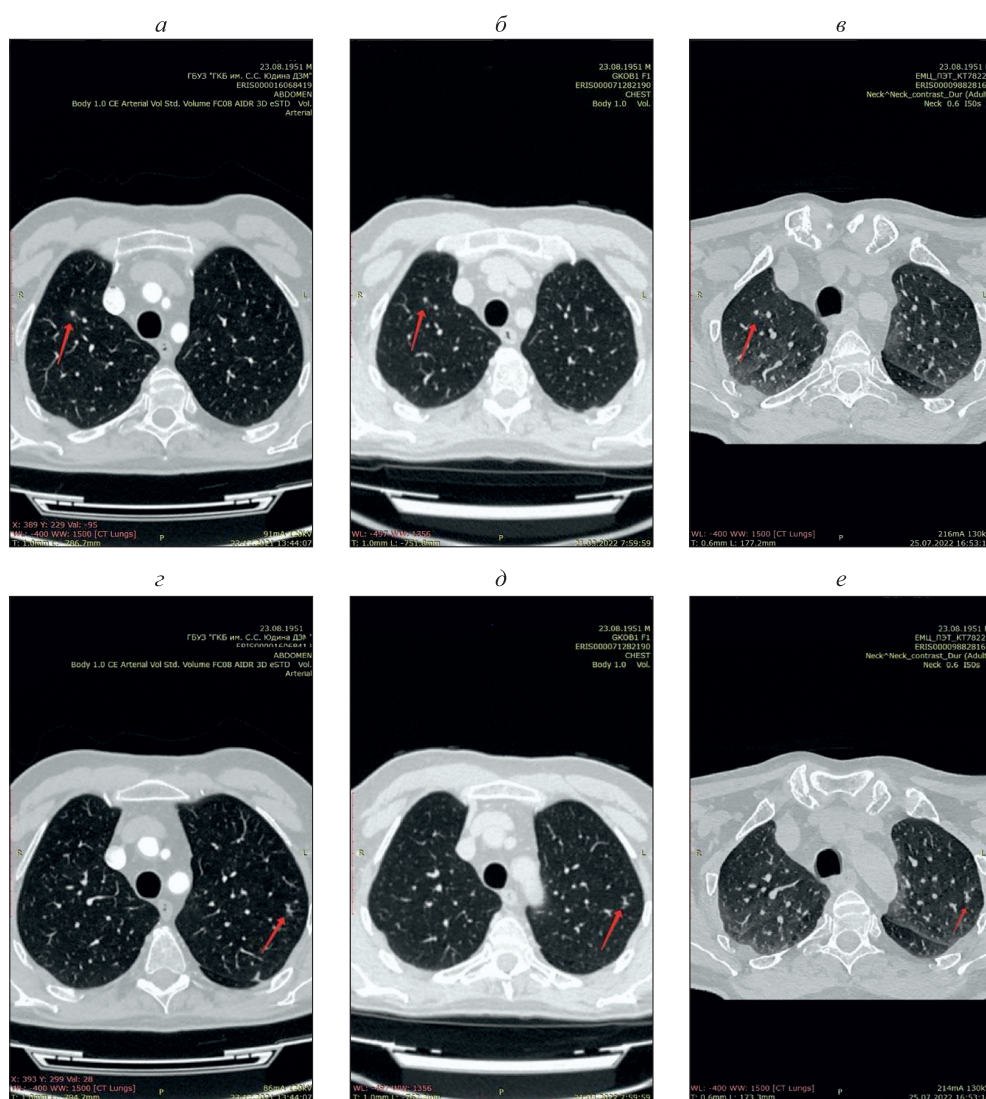


Рис. 2. Метастатические очаги в левом (а, б, в) и правом (г, д, е) легком (стрелки) – стабилизация заболевания на протяжении более 12 месяцев: декабрь 2021 г. (а, г), июль 2022 г. (б, д), март 2023 г. (в, е)

Fig. 2. Metastatic foci in the left (a, б, в) and right lung (г, д, е) (arrows) - stabilization of the disease for more than 12 months: December 2021 (a, г), July 2022 (б, д), March 2023 (в, е)

боплатин), отмечено клинически значимое ухудшение в виде увеличения размеров конгломерата шейных лимфоузлов. В результате выполнения молекулярно-генетического исследования выявлена мутация в 600 кодоне 15 экзона гена *BRAF*. С 28.12.2021 в течение более 12 месяцев пациент получал таргетную терапию по схеме: дабрафениб 300 мг ежедневно + траметиниб 2 мг ежедневно, на ее фоне отмечено клиническое улучшение, уменьшение конгломерата шейных лимфоузлов, разрешение дисфагии, а также улучшение качества жизни, повышение социальной активности.

Результаты и их обсуждение

АРЩЖ – крайне агрессивное заболевание, требующее междисциплинарного подхода, так как стандартные методы лечения (хирургическое, лучевое, химиотерапевтическое) в различных сочетаниях не дают значимых результатов в лечении и не улучшают общую выживаемость. В настоящее время эффективность химиотерапии в лечении анапластической карциномы остается низкой, а среди онкологов-химиотерапевтов нет единого мнения о том, какие режимы являются лучшими, хотя в нескольких исследованиях сравнивали различные комбинации таксанов (паклитаксела или доцетаксела) и/или антрациклинов (доксорубицина) и/или платина (цисплатина или карбоплатина) [15].

В последние годы прогноз АРЩЖ улучшен за счет новых методов лечения. А. Maniakas et al. проанализировали общую выживаемость пациентов с АРЩЖ в MD Anderson Cancer Center с 2000 по 2019 г., разделив их на три группы в зависимости от даты обращения (2000–2013, 2014–2016 и 2017–2019 гг.). Медиана общей выживаемости всех трех когорт составила 9,5 месяца и была значительно больше в третьей группе по сравнению с первой, отношение рисков 0,5 (95 % ДИ 0,38–0,67), $p < 0,001$. Таргетная терапия, добавление иммунотерапии к таргетной терапии и хирургическое вмешательство после неoadъювантной терапии, направленной на *BRAF*, были факторами, связанными с улучшением выживаемости [16].

Текущий консенсус гласит, что большинство, если не все, анапластические карциномы ЩЖ (20–90 %) возникают из ранее существовавшей высокодифференцированной карциномы ЩЖ [17]. Представленные нами клинические случаи являются подтверждением этому. У пациентов при дополнительном молекулярно-генетическом исследовании выявлена мутация в гене *BRAF*, что позволило назначить им эффективное лекарственное противоопухолевое лечение. Одобрение комбинации дабрафениба и траметиниба для

лечения АРЩЖ основано на результатах фазы II открытого исследования ROAR у пациентов с редкими видами рака с мутацией *BRAF*^{V600E} (рак желчных путей, глиомы низкой и высокой степени злокачественности и другие). Обновленные результаты когорты АРЩЖ исследования ROAR добавили дополнительные доказательства большого потенциала дабрафениба в сочетании с траметинибом в лечении рака с мутацией *BRAF*^{V600E} [18]. Низкая распространенность АРЩЖ затрудняет проведение крупных рандомизированных клинических исследований, что делает особенно важной необходимость международных многоцентровых инициатив.

Список литературы / References

1. Chintakuntlawar A.V., Foote R.L., Kasperbauer J.L., Bible K.C. Diagnosis and management of anaplastic thyroid cancer. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* 2019;48(1):269–284. doi: 10.1016/j.ecl.2018.10.010
2. Kebebew E., Greenspan F.S., Clark O.H., Woeber K.A., McMillan A. Anaplastic thyroid carcinoma. Treatment outcome and prognostic factors. *Cancer* 2005;103(7):1330–1335. doi: 10.1002/cncr.20936
3. Nachalon Y., Stern-Shavit S., Bachar G. Aggressive palliation and survival in anaplastic thyroid carcinoma. *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2015;141(12):1128–1132. doi: 10.1001/jamaoto.2015.2332
4. Are C., Ashok A.R. Anaplastic thyroid carcinoma: biology, pathogenesis, prognostic factors, and treatment approaches. *Ann. Surg. Oncol.* 2006;13(4):453–464. doi: 10.1245/ASO.2006.05.042
5. Sugitani I., Kasai N., Fujimoto Y., Yanagisawa A. Prognostic factors and therapeutic strategy for anaplastic carcinoma of the thyroid. *World J. Surg.* 2001;25(5):617–622. doi: 10.1007/s002680020166
6. Molinaro E., Romei C., Biagini A., Sabini E., Agate L., Mazzeo S., Materazzi G., Sellari-Franceschini S., Ribecchini A., Torregrossa L., ... Elisei R. Anaplastic thyroid carcinoma: from clinicopathology to genetics and advanced therapies. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2017;13(11):644–660. doi: 10.1038/nrendo.2017.76
7. Sugitani I., Onoda N., Ito K.I., Suzuki S. Management of anaplastic thyroid carcinoma: the fruits from the ATC Research Consortium of Japan. *J. Nippon Med. Sch.* 2018;85(1):18–27. doi: 10.1272/jnms.2018_85-3
8. Ahmed S., Ghazarian M.P., Cabanillas M.E., Zafereo M.E., Williams M.D., Vu T., Schomer D.F., Debnam J.M. Imaging of anaplastic thyroid carcinoma. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2018;39 (3):547–551. doi: 10.3174/ajnr.A5487
9. Ragazzi M., Ciarrocchi A., Sancisi V., Gandolfi G., Bisagni A., Piana, S. Update on anaplastic thyroid carcinoma: morphological, molecular, and genetic features of the most aggressive thyroid

cancer. *Int. J. Endocrinol.* 2014;2014:790834. doi: 10.1155/2014/790834

10. Saini S., Tulla K., Maker A.V., Burman K.D., Prabhakar B.S. Therapeutic advances in anaplastic thyroid cancer: a current perspective. *Mol. Cancer.* 2018;17(1):154. doi: 10.1186/s12943-018-0903-0

11. Landa I., Ibrahimpasic T., Boucai L., Sinha R., Jeffrey A., Knauf J.A., Shah R.H., Dogan S., Ricarte-Filho J.C., Krishnamoorthy G.P., ... Fagin J.A. Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers. *J. Clin. Invest.* 2016;126(3):1052–1066. doi: 10.1172/JCI85271

12. Nikiforova M.N., Kimura E.T., Gandhi M., Biddinger P.W., Knauf J.A., Basolo F., Zhu Z., Gianini R., Salvatore G., Fusco A., ... Nikiforov Y.E. *BRAF* mutations in thyroid tumors are restricted to papillary carcinomas and anaplastic or poorly differentiated carcinomas arising from papillary carcinomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003;88(11):5399–5404. doi: 10.1210/jc.2003-030838

13. McFadden D.G., Vernon A., Santiago P.M., Martinez-McFaline R., Bhutkar A., Crowley D.M., McMahon M., Sadow P.M., Jacks T. p53 constrains progression to anaplastic thyroid carcinoma in a *Braf*-mutant mouse model of papillary thyroid cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014;111(16):E1600-9. doi: 10.1073/pnas.1404357111

14. Subbiah V., Kreitman R.J., Wainberg Z.A., Cho J.Y., Schellens J.H.M., Soria J.C., Wen P.Y., Zielinski C., Cabanillas M.E., Urbanowitz G., ... Keam B.

Dabrafenib and trametinib treatment in patients with locally advanced or metastatic *BRAF* V600-mutant anaplastic thyroid cancer. *J. Clin. Oncol.* 2018;36(1):7–13. doi: 10.1200/jco.2017.73.6785

15. Lowe N.M., Loughran S., Slevin N.J., Yap B.K. Anaplastic thyroid cancer: the addition of systemic chemotherapy to radiotherapy led to an observed improvement in survival – a single centre experience and review of the literature. *ScientificWorldJournal.* 2014;2014:674583. doi: 10.1155/2014/674583

16. Maniakas A., Dadu R., Busaidy N.L., Wang J.R., Ferrarotto R., Lu C., Williams M.D., Gunn G.B., Hofmann M.C., Cote G., ... Zafereo M. Evaluation of overall survival in patients with anaplastic thyroid carcinoma, 2000–2019. *JAMA Oncol.* 2020;6(9):1397–1404. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.3362

17. Begum S., Rosenbaum E., Henrique R., Cohen Y., Sidransky D., Westra W.H. *BRAF* mutations in anaplastic thyroid carcinoma: implications for tumor origin, diagnosis and treatment. *Mod. Pathol.* 2004;17(11):1359–1363. doi: 10.1038/modpathol.3800198

18. Subbiah V., Kreitman R.J., Wainberg Z.A., Cho J.Y., Schellens J.H.M., Soria J.C., Wen P.Y., Zielinski C.C., Cabanillas M.E., Boran A., ... Keam B. Dabrafenib plus trametinib in patients with *BRAF* V600E-mutant anaplastic thyroid cancer: updated analysis from the phase II ROAR basket study. *Ann. Oncol.* 2022;22(4):406–415. doi: 10.1016/j.annonc.2021.12.014

Информация об авторах:

Лебедев Сергей Сергеевич, д.м.н., ORCID: 0000-0001-5366-1281, e-mail: lebedevssd@yandex.ru
Багателия Зураб Антонович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-5699-3695, e-mail: bagateliiaz@mail.ru
Титов Константин Сергеевич, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-4460-9136, e-mail: ks-titov@mail.ru
Греков Дмитрий Николаевич, к.м.н., ORCID: 0000-0001-8391-1210, e-mail: grekov.doc@list.ru
Платонова Анна Геннадьевна, ORCID: 0009-0009-5949-3229, e-mail: pagdiva@mail.ru
Трушин Александр Юрьевич, ORCID: 0000-0003-0841-1464, e-mail: mdtrushin@yandex.ru
Тур Ирина Владиславовна, ORCID: 0009-0003-9271-0789, e-mail: ira.tur.99@mail.ru

Information about the authors:

Sergey S. Lebedev, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0001-5366-1281, e-mail: lebedevssd@yandex.ru
Zurab A. Bagateliya, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-5699-3695, e-mail: bagateliiaz@mail.ru
Konstantin S. Titov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-4460-9136, e-mail: ks-titov@mail.ru
Dmitry N. Grekov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-8391-1210, e-mail: grekov.doc@list.ru
Anna G. Platonova, ORCID: 0009-0009-5949-3229, e-mail: pagdiva@mail.ru
Alexandr Yu. Trushin, ORCID: 0000-0003-0841-1464, e-mail: mdtrushin@yandex.ru
Irina V. Tur, ORCID: 0009-0003-9271-0789, e-mail: ira.tur.99@mail.ru

Поступила в редакцию 12.10.2024

После доработки 12.02.2025

Принята к публикации 13.02.2025

Received 12.10.2024

Revision received 12.02.2025

Accepted 13.02.2025

Польза применения дифференциально-диагностического алгоритма в практике хирурга на примере псевдомембранозного колита

Л.А. Аверьянова¹, А.А. Баулин², О.А. Баулина², В.А. Баулин², Д.Д. Липатова¹

¹ Клиническая больница № 6 им. Г.А. Захарьина

440071, г. Пенза, ул. Стасова, 7

² Пензенский институт усовершенствования врачей –

филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования

Минздрава России

440060, г. Пенза, ул. Стасова, 8а

Резюме

Цель исследования – продемонстрировать клиническое наблюдение пациентки с псевдомембранозным колитом, протекающим под гастроинтестинальной маской острого панкреатита. Пациентка С., 68 лет, несколько раз доставлялась сотрудниками скорой медицинской помощи либо самостоятельно поступала с рецидивирующим абдоминальным синдромом в лечебно-профилактические учреждения. С использованием представленного в работе диагностического алгоритма у пациентки установлены: лейкоцитоз до $12 \times 10^9/\text{л}$, снижение содержания общего белка до 42 г/л и повышение уровня креатинина до 90,2 мкмоль/л. Колоноскопия и бактериологическое исследование кала позволили выявить псевдомембраны – бледные серовато-желтые бляшки размером от 0,5 до 2,0 см в диаметре на слегка приподнятом основании. На фоне участков гиперемии слизистой оболочки толстой кишки множественные фибриновые наложения определялись во всех отделах толстой кишки. Микроскопически псевдомембраны представляли собой некротизированный эпителий с фибриновым выпотом и нейтрофилами. Своевременная диагностика позволила госпитализировать пациентку в профильный стационар, верифицировать диагноз и назначить адекватное лечение, исключить возможные осложнения. **Заключение.** Представленный в работе диагностический алгоритм продемонстрировал эффективность применения на практике и показал перспективность в данном направлении с дальнейшими исследованиями по другим нозологиям, проявляющимся абдоминальным болевым синдромом.

Ключевые слова: псевдомембранозный колит, диагностический алгоритм, абдоминальный болевой синдром, рецидивирующее течение.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Аверьянова Л.А., e-mail: mila.averria@mail.ru

Для цитирования. Аверьянова Л.А., Баулин А.А., Баулина О.А., Баулин В.А., Липатова Д.Д. Польза применения дифференциально-диагностического алгоритма в практике хирурга на примере псевдомембранозного колита. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(2):165–171. doi: 10.18699/SSMJ20250218

The benefits of differential diagnostic algorithm application to the surgical practice through the example of pseudomembranous colitis

L.A. Averyanova¹, A.A. Baulin², O.A. Baulina², V.A. Baulin², D.D. Lipatova¹

¹ G.A. Zakharin Clinical Hospital No. 6

440071, Penza, Stasova st., 7

² Penza Institute of Advanced Medical Training –

branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of Minzdrav of Russia

440060, Penza, Stasova st., 8a

Resume

Aim of the study was to demonstrate the clinical observation of a patient with pseudomembranous colitis occurring under a gastroenterological clinical simulation of acute pancreatitis. Patient S., 68 years old, was taken several times by emergency medical personnel or admitted independently to medical institutions with recurrent abdominal syndrome. Using the diagnostic algorithm presented in the work, the patient was diagnosed with leukocytosis up to $12 \times 10^9/l$, a decrease in the total protein content to 42 g/l, and an increase in the creatinine level to 90.2 $\mu\text{mol/l}$. Colonoscopy and bacteriological examination of feces revealed – pale grayish-yellow plaques ranging in size from 0.5 to 2.0 cm in diameter on a slightly raised base. Against the background of areas of hyperemia of the colon mucosa, multiple fibrinous overlays were detected in all parts of the colon. Microscopically, pseudomembranes consisted of necrotic epithelium with fibrin effusion and neutrophils. Timely diagnosis allowed the patient to be hospitalized in a specialized hospital and to prescribe adequate treatment according to Clinical recommendations, to exclude possible complications. **Conclusions.** The diagnostic algorithm presented in the work demonstrated the effectiveness of its application to practice and showed perspectiveness on this direction with further research on other nosologies manifested by abdominal pain syndrome.

Key words: pseudomembranous colitis, diagnostic algorithm, abdominal pain syndrome, recurrent course.

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

Correspondence author. Averyanova L.A., e-mail: mila.averria@mail.ru

Citation. Averyanova L.A., Baulin A.A., Baulina O.A., Baulin V.A., Lipatova D.D. The benefits of differential diagnostic algorithm application to the surgical practice through the example of pseudomembranous colitis. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(2):165–171. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250218

Введение

Псевдомембранозный колит представляет собой инфекцию, ассоциированную с *Clostridium difficile* и развивающуюся при нарушении кишечного микробиома с избыточной колонизацией данным микроорганизмом. Токсины *C. difficile* вызывают воспаление и повреждение преимущественно толстой кишки, характеризующееся фибринозными наложениями на слизистой оболочке толстой кишки [1]. Первое наблюдение псевдомембранозного энтероколита опубликовано в 1867 Т. Billroth. Позже в 1893 г. J. Finney при аутопсии обнаружил у пациентки «дифтерийные мембраны», это сообщение привлекло внимание врачей к данной патологии, встречавшейся в то время крайне редко [2–4]. Возбудитель заболевания в 1935 г. был описан I. Hall et al, которые обнаружили *C. difficile* в организме больного. Название данная палочка получила за внешний вид (*clostridium* – лат., от древнегреческого κλωστήρ – веретено) и сложность выделения из патологического материала (*difficile* – лат., трудный) [5–8].

После открытия антибиотиков стали появляться описания распространенных причин инфекционного энтероколита, где псевдомембранозный колит в большинстве случаев протекал как панколит [9–10]. Палочка встречается в организме 3–6 % людей, которые являются бессимптомными носителями. К факторам риска возникновения заболевания

относят длительное употребление антибиотиков (от 65 до 85 % случаев), продолжительное лечение пациентов в стационаре, антисекреторную терапию ингибиторами протонной помпы, иммуносупрессивную терапию, хронические заболевания кишечника, возраст старше 65 лет [11–12].

Описание клинического случая

Проведен проспективный анализ клинического случая пациентки, которая получала специализированную медицинскую помощь в многопрофильном лечебном учреждении, путем изучения и оценки данных лабораторных, диагностических исследований, а также выполнен ретроспективный анализ ее обращений за медицинской помощью с рецидивирующим абдоминальным болевым синдромом. Авторы подтверждают, что соблюдены права пациентки, принимавшей участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо.

Пациентка С., 68 лет, поступила в ГБУЗ «Клиническая больница № 6 имени Г.А. Захарьина» с направлением на госпитализацию с диагнозом «острый панкреатит». Жалобы при осмотре: боль в верхних отделах живота и околопупочной области, снижение веса на 7 кг за последние два месяца, запор, который со временем сменился на неустойчивый стул до трех раз в сутки.

Анамнез жизни

Рост 156 см, масса тела 54 кг. Индекс массы тела 22,19 кг/м². Хронические заболевания: ишемическая болезнь сердца; атеросклеротический кардиосклероз; гипертоническая болезнь, стадия 4, степень 4, риск 4; последствия острого нарушения мозгового кровообращения (2022 г.); полипоз желудка (результат гистологического исследования: данных о злокачественном новообразовании не выявлено, гиперпластические полипы желудка).

Анамнез заболевания

Со слов пациентки, периодические боли в животе, тошнота, пониженный аппетит, запоры беспокоили около двух месяцев. Кроме этого, стал снижаться вес (за указанный промежуток времени – на 7 кг). В связи с этим пациентка амбулаторно обращалась к терапевту и гастроэнтерологу по месту жительства. Предварительно установлен диагноз «острый гастрит», назначены стимуляторы моторики ЖКТ (метоклопромид по 10 мг 3 раза в сутки), ингибиторы протонного насоса (омепразол по 20 мг 2 раза в сутки). Показатели общего анализа крови, общего анализа мочи в пределах нормальных значений. УЗИ органов брюшной полости: диффузные изменения в печени и поджелудочной железе; эзофагогастродуоденоскопия – полипоз желудка (гистологическое исследование № 5801003-147551 – морфологическая картина соответствует гиперпластическому полипу). Однако после начатого лечения боли в животе усилились, и пациентка была вынуждена обратиться в Пензенскую областную клиническую больницу им. Н.Н. Бурденко. В условиях приемного отделения выполнены лабораторно-диагностические исследования, установлен диагноз «обострение хронического панкреатита», рекомендовано амбулаторное лечение у гастроэнтеролога. В связи с отсутствием эффекта от получаемой терапии (ингибиторы протонной помпы, спазмолитическая терапия) вынуждена была вызвать сотрудников скорой медицинской помощи и госпитализирована с диагнозом «острый панкреатит» в ГБУЗ «Клиническая больница № 6 им. Г.А. Захарьина» (г. Пенза).

Аллергологический анамнез

Неотягощен.

Наследственный анамнез

Среди известных родственников проявления генетических заболеваний не отмечены.

Физикальная диагностика

Данные объективного осмотра: состояние средней степени тяжести. При осмотре пациент-

ка жалуется на умеренные боли в верхних отделах живота, вздутие кишечника, накануне после ранее беспокоивших ее запоров стала отмечать неустойчивый стул до трех раз в сутки. Подкожно-жировая клетчатка развита слабо. Периферических отеков не выявлено. Кожный покров физиологической окраски. Частота дыхательных движений – 18 в минуту, насыщение кислородом 98 %. Легкие – ясный легочный звук, дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца – ясные, ритмичные, частота сердечных сокращений – 80 ударов в минуту. Живот мягкий, симметричный, умеренно болезненный в верхних отделах и в мезогастррии, при перкуссии тимпанит. Печень и селезенка не пальпируются. Мочеиспускание не нарушено. Стул неустойчивый, три раза в сутки. При ректальном осмотре на перчатке кал коричневого цвета, на длину пальца патологических образований не выявлено. Предварительный диагноз: острый панкреатит.

Хронология развития болезни и прогноз пациентки С. представлены на рис. 1.

Таким образом, пациентка госпитализирована с подозрением на острый панкреатит, однако в процессе исследования данных об острой хирургической патологии не получено. За время лечения в стационаре преобладала клиника диспепсических расстройств (смена запора неустойчивым стулом и периодические боли в животе), водно-электролитных нарушений на фоне неудовлетворительного питания. Дообследована в необходимом объеме, показаний к оперативному вмешательству не было. На фоне инфузионной терапии отмечена некоторая положительная динамика, водно-электролитные нарушения компенсированы. В отделении проведена инфузионная, спазмолитическая, дезинтоксикационная терапия, применены стимуляторы моторики ЖКТ, ингибиторы протонного насоса. В условиях хирургического отделения выполнены следующие диагностические исследования:

– УЗИ органов брюшной полости (24.05.2024): УЗ-признаки диффузных изменений в печени и поджелудочной железе, холецистолитиаз, киста печени;

– рентгеноскопия желудка и двенадцатиперстной кишки (31.05.2024): на момент исследования признаков нарушения проходимости контрастного вещества на исследуемом уровне не выявлено, есть признаки полипоза желудка, единичного полипа луковицы двенадцатиперстной кишки;

– компьютерная томография (КТ) органов грудной полости (02.06.2024): данных о воспалительных изменениях и образованиях на момент исследования не выявлено, двусторонний малый гидроторакс, жировой гепатоз;

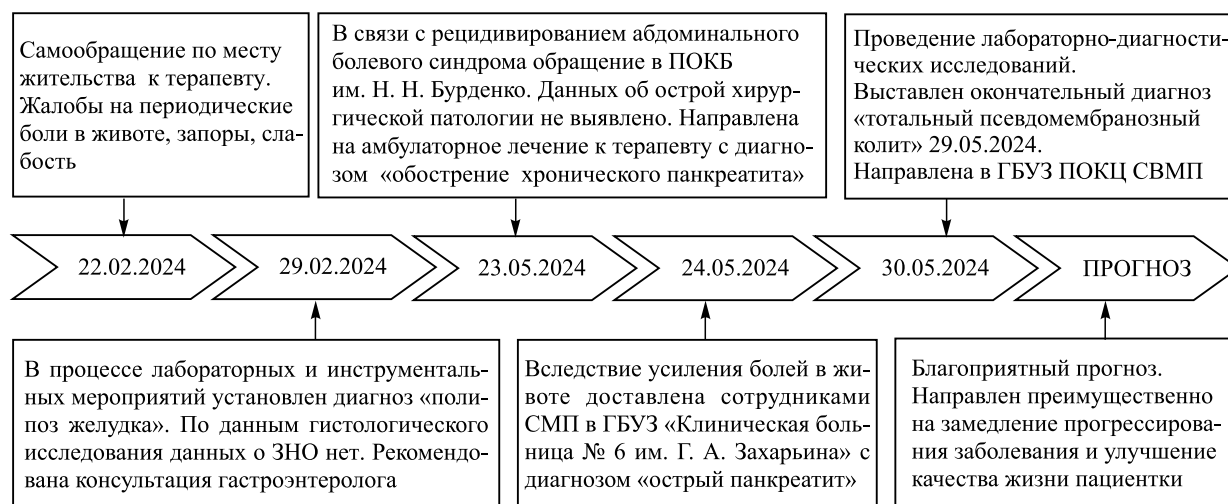


Рис. 1. Хронология развития болезни у пациентки С. и прогноз заболевания. Представленная блок-схема временной шкалы реализована авторами в соответствии рекомендациям CARE. ЗНО – злокачественное новообразование, ПОКБ – Пензенская областная клиническая больница, СМП – скорая медицинская помощь, ПОКЦ СВМП – Пензенский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи

Fig. 1. Chronology of the disease development in patient S.: chronology of events and prognosis of the disease. The presented block diagram of the timeline is implemented by the authors in accordance with the recommendations of CARE

– КТ головного мозга (04.06.2024): острого нарушения мозгового кровообращения на момент исследования не выявлено, атрофические изменения головного мозга;

– КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием (04.06.2024): кистозные образования в левой доле печени, жировой гепатоз;

– нуклеокапсидный антиген SARS-CoV-2 в мазках из носоглотки и ротоглотки (иммунохимический анализ, 24.05.2024): отсутствует;

– степень тяжести псевдомембранозного колита определяли на основании лабораторных и эндоскопических данных пациентки (таблица, рис. 2);

Динамика лабораторных показателей крови, характерных для псевдомембранозного колита

Dynamics of blood laboratory data characteristic of pseudomembranous colitis

Показатель	25.05.2024	05.06.2024	15.06.2024
Содержание общего белка, г/л	60,2	42,1	63,4
Содержание креатинина, мкмоль/л	90,6	70,2	56,8
Содержание лейкоцитов, $\times 10^6$	8,2	12,7	7,8

– видеоколоноскопия (13.06.2024): эндоскопические признаки тотального псевдомембранозного колита;

– в кале от 10.06.2024 выявлены антигены А и В *C. difficile*.

Используя представленный ниже диагностический алгоритм, у пациентки с рецидивирующим абдоминальным болевым синдромом выявлены: лейкоцитоз до $12,7 \times 10^9/\text{л}$ (нормативные значения – от 4 до $9 \times 10^9/\text{л}$), снижение содержания общего белка до 42 г/л (при нормативных значениях от 62 до 81 г/л) и повышение уровня креатинина до 90,6 мкмоль/л (при референсных значениях 44–88 мкмоль/л) (рис. 3). Следует отметить, что на этапе диагностического поиска результаты КТ органов брюшной полости и УЗИ не показали совокупности признаков, на основании которых можно было бы предположить наличие у пациентки псевдомембранозного колита: не обнаружено свободной жидкости и утолщения стенки толстой и тонкой кишки. Однако при неустойчивом стуле и отклонении от нормальных значений триады лабораторных данных в анализах крови, следуя алгоритму, выполнена колоноскопия и бактериологическое исследование кала.

При колоноскопии обнаружены характерные для данного заболевания псевдомембраны – бледные серовато-желтые бляшки размером от 0,5 до 2,0 см в диаметре на слегка приподнятом основании. На фоне участков гиперемии слизистой

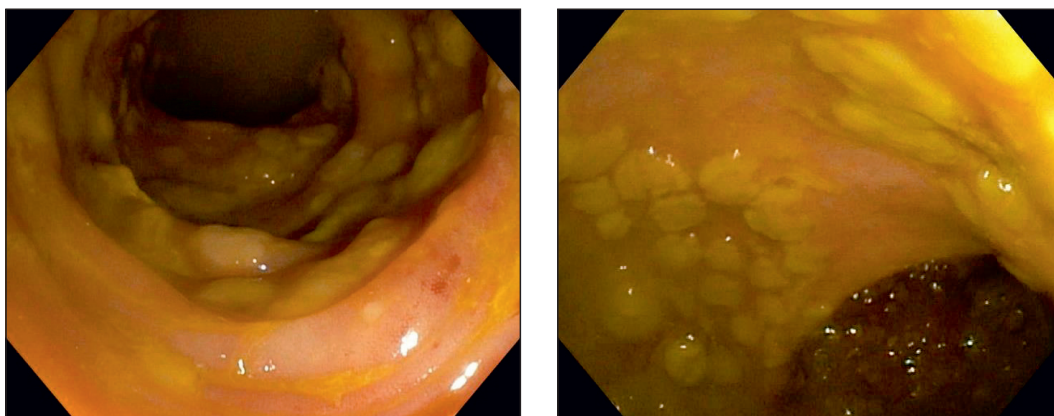


Рис. 2. Макроскопическая картина псевдомембранозного колита

Fig. 2. Macroscopic picture of pseudomembranous colitis

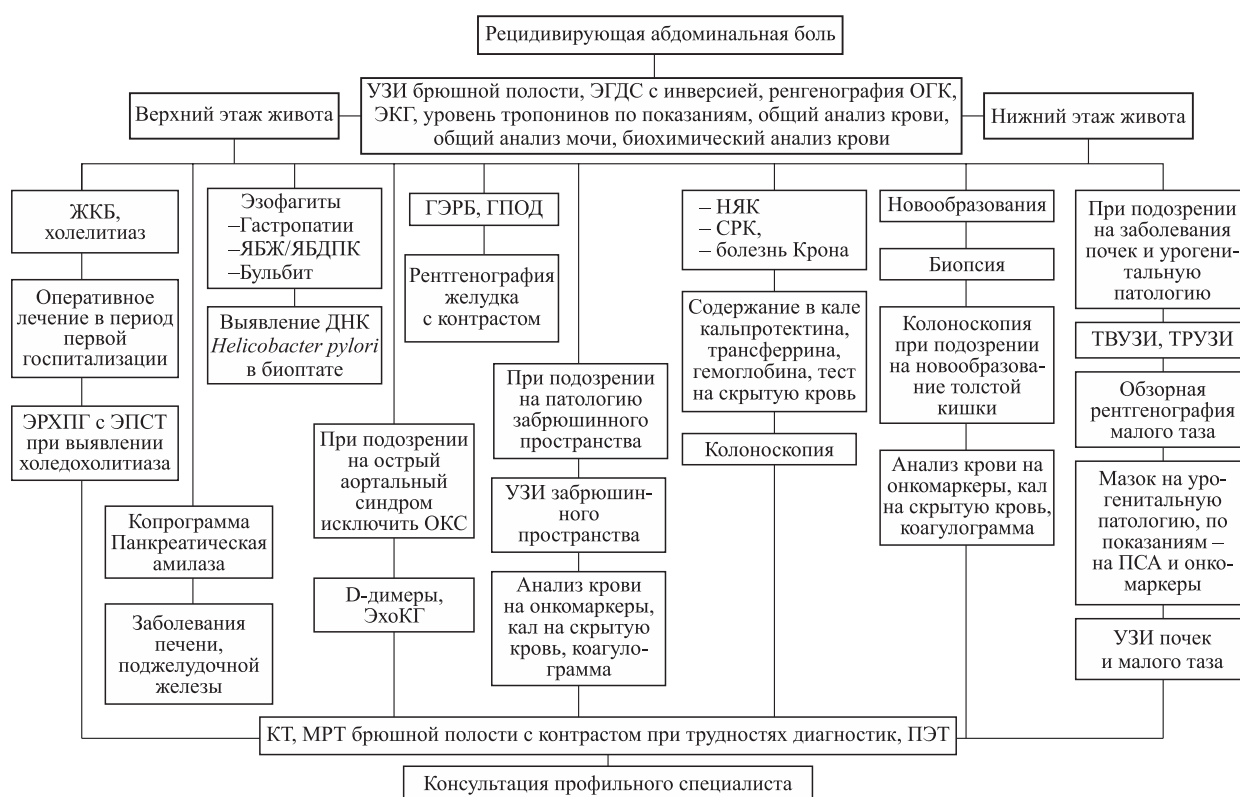


Рис. 3. Диагностический алгоритм при абдоминальном болевом синдроме; ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия, ОГК – органы грудной клетки, ЖКБ – желчекаменная болезнь, ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ГПОД – грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, НЯК – неспецифический язвенный колит, СРК – синдром раздраженной кишки, ЭРХПГ – эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография, ЭПСТ – эндоскопическая папиллосфинктеротомия, ТВУЗИ – трансвагинальное ультразвуковое исследование, ТРУЗИ – трансректальное ультразвуковое исследование, ОКС – острый коронарный синдром, ЭхоКГ – эхокардиография, МРТ – магнитно-резонансная томография, ПЭТ – позитронная эмиссионная томография, ПСА – простатический специфический антиген

Fig. 3. Diagnostic algorithm for abdominal pain syndrome

оболочки толстой кишки множественные фибриновые наложения определялись во всех отделах толстой кишки. В просвете кишки визуализировалось небольшое количество слизи темно-зеленого цвета. Микроскопически псевдомембраны представляли собой некротизированный эпителий с фибриновым выпотом и нейтрофилами.

Таким образом, диагноз «острый панкреатит» являлся маской инфекционного заболевания «псевдомембранозный колит». Пациентка для дальнейшего лечения переведена в ГБУЗ «Пензенский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи».

Клинический диагноз

На основании результатов обследования верифицирован диагноз: псевдомембранозный колит средней степени тяжести (в кале от 10.06.2024 выявлены антигены А и В *C. difficile*). Степень тяжести устанавливали на основании степени выраженности эксикоза по В.И. Покровскому. На фоне пероральной регидратации, включающей регидрон из расчета 75 мл/кг веса, 5%-й раствор глюкозы, раствор Рингера, а также назначения противодиарейных, противомикробных и противопаразитарных препаратов на 10-е сутки отмечена положительная динамика, которая проявлялась уменьшением болевого синдрома до 1 балла по визуальной аналоговой шкале, изменением консистенции стула до кашицеобразного, а также лабораторных показателей до референсных значений. Морфологические изменения со стороны слизистой оболочки толстой кишки имели динамику в виде уменьшения наслоений фибрина и воспалительных изменений. Важной составной частью комплексного лечения являлся стол № 4 по Певзнеру.

Заключение

Данное клиническое наблюдение подтверждает, что благодаря применению разработанного диагностического алгоритма у пациентки с рецидивирующим абдоминальным болевым синдромом под маской острого панкреатита стало возможным вовремя установить верный диагноз и назначить патогенетическое лечение такого редкого заболевания, как псевдомембранозный колит. Диагностическими критериями для определения правильного диагноза стали триада лабораторных показателей крови, изменяющихся при псевдомембранозном колите (снижение концентрации общего белка и повышение содержания лейкоцитов и креатинина); эндоскопическая картина, характерная для псевдомембранозного колита (псевдомембраны в толстой кишке); выявление антигенов А и В *C. difficile*.

Список литературы / References

1 Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи (CDI). М.: Ремедиум Приволжье, 2019. 32 с.

Clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of *Clostridium difficile* associated diarrhea (CVI). Moscow: Remedium Privolzh'ye 2019. 32 p. [In Russian].

2. Тимербулатов М.В., Аитова Л.Р., Гришина Е.Е., Сакаев Э.М., Щекин В.С., Щекин С.В., Низамутдинов Т.Р. Псевдомембранозный колит на фоне перенесенной коронавирусной инфекции. *Хирургия. Ж. им. Н.И. Пирогова*. 2022;(8):53–60. doi: 10.17116/hirurgia202208153

Timerbulatov M.V., Aitova L.R., Grishina E.E., Sa-kaev E.M., Shchekin V.S., Shchekin S.V., Nizamutdinov T.R. Severe pseudomembranous colitis in patients with previous coronavirus infection. *Khirurgiya. Zhurnal imeni Nikolaya Ivanovicha Pirogova = Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2022;(8):53–60. [In Russian]. doi: 10.17116/hirurgia202208153

3. Хайло Н.В., Целуйко О.В., Калмыкова Д.А., Морозова Л.В., Янковская Г.В., Фомин Д.В. Клинический случай тяжелого течения псевдомембранозного колита в практике интерниста. *Южно-Рос. ж. терапевт. практики*. 2023;4(3):101–107. doi: 10.21886/2712-8156-2023-4-3-101-107

Khaylo N.V., Tseluiko O.V., Kalmykova D.A., Morozova L.V., Yankovskaya G.V., Fomin D.V. Clinical case of severe course of pseudomembranous colitis in the practice of an internist. *Yuzhno-Rossiyskiy zhurnal terapevticheskoy praktiki = South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2023;4(3):101–107. [In Russian]. doi: 10.21886/2712-8156-2023-4-3-101-107

4. Черненко Т.В. Псевдомембранозный колит: диагностика, лечение и профилактика (обзор литературы). *Неотлож. мед. помощь*. 2016; (1):33–39.

Chernenkaya T.V. Pseudomembranous colitis: diagnosis, treatment and prevention (literature review). *Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch' = Emergency Medical Care*. 2016;(1):33–39. [In Russian].

5. Вторенко В.И., Розумный А.П., Локтев В.В., Михайлов В.Г., Мударисов Р.Р., Варясин В.В. Клиническое наблюдение псевдомембранозного колита, осложненного множественными перфорациями ободочной кишки. *Доктор.Ру*. 2021;20(11):58–61. doi: 10.31550/1727-2378-2021-20-11-58-61

Vtorenko V.I., Rozumny A.P., Loktev V.V., Mikhailov V.G., Mudarisov R.R., Varyasin V.V. Clinical observation of pseudomembranous colitis complicated with multiple colon perforations. *Doktor.Ru = Doctor.Ru*. 2021;20(11):58–61. [In Russian]. doi: 10.31550/1727-2378-2021-20-11-58-61

6. Solana de Lope J., Aguilera E., Vinajeras J., Perez Manata J. Pseudomembranous colitis: report of four cases. *Rev. Gastroenterol. Mex*. 1997;62(2):113–116.

7. Bernstein J.M., Kramer A., Wittman D.H., Aprahamian S., Quebbeman E.J. Pseudomembranous colitis: how useful is endoscopy? *Surg. Endosc.* 1990;4(4):217–219. doi: 10.1007/BF00316796
8. Hong S.M., Baek D.H. A review of colonoscopy in intestinal diseases. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(7):1262. doi: 10.3390/diagnostics13071262
9. Cary-Ann B.D., Carroll K.C. Diagnosis of infection caused by *Clostridium difficile*: a constant problem for doctors and clinical laboratories. *Clin. Microbiol. Rev.* 2013;26(3):604–630. doi: 10.1128/CMR.00016-13
10. Kelly K.R., Fisher M., Allegretti J.R., Laplanche K., Stewart D.B., Limketkai B.N., Stallman N.H. ACG clinical guidelines: prevention, diagnosis and treatment of *Clostridioides difficile* infections. *Am. J. Gastroenterol.* 2021;116(6):1124–1147. doi: 10.14309/ajg.0000000000001278
11. Passos M.A.T., Chavez F.K., Chavez Jr. N. The importance of colonoscopy in inflammatory bowel diseases. *Arq. Bras. Cir. Dig.* 2018;31(2):e1374. doi: 10.1590/0102-672020180001e1374
12. Lamb K.A., Kennedy N.A., Rein T., Hendy P.A., Smith P.J., Limdi J.K., Heyi B., Lomer M.K.E., Parkes G.K., Selinger S., ... Hawthorne A.B. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut.* 2019;68(Suppl 3):s1–s106. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318484

Сведения об авторах:

Аверьянова Людмила Анатольевна, ORCID: 0000-0001-9165-6555, e-mail: mila.averria@mail.ru
Баулин Анатолий Афанасьевич, д.м.н., ORCID: 0000-0002-3535-9983, e-mail: baoulin@mail.ru
Баулина Ольга Александровна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-7150-050X, e-mail: olga.kosenko@mail.ru
Баулин Владимир Анатольевич, к.м.н., ORCID: 0000-0003-2435-9555, e-mail: voviku1984@mail.ru
Липатова Дарья Дмитриевна, ORCID: 0009-0009-1490-5920, e-mail: lipatyonok@gmail.com

Information about the authors:

Lyudmila A. Averyanova, ORCID: 0000-0001-9165-6555, e-mail: mila.averria@mail.ru
Anatoly A. Baulin, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-3535-9983, e-mail: baoulin@mail.ru
Olga A. Baulina, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-7150-050X, e-mail: olga.kosenko@mail.ru
Vladimir A. Baulin, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-2435-9555, e-mail: voviku1984@mail.ru
Darya D. Lipatova, ORCID: 0009-0009-1490-5920? e-mail: lipatyonok@gmail.com

Поступила в редакцию 03.10.2024
После доработки 27.01.2025
После повторной доработки 23.02.2024
Принята к публикации 24.02.2024

Received 03.10.2024
Revision received 27.01.2025
Second revision received 23.02.2024
Accepted 24.02.2024

Ранняя диагностика и лечение синдрома Гайе – Вернике у беременной (случай из клинической практики)

В.В. Ткач^{1,2}, А.Н. Сулима¹, А.В. Ткач¹

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

² Перинатальный центр Республиканской клинической больницы им. Н.А. Семашко
295017, г. Симферополь, ул. Семашко, 8

Резюме

Вопросы диагностики, лечения и тактики ведения беременности у пациенток с синдромом Гайе – Вернике остаются плохо освещенными и представлены немногочисленными наблюдениями. В настоящей статье описан клинический случай осложнения гестоза первого триместра беременности в виде синдрома Гайе – Вернике вследствие неукротимой рвоты, сопровождающейся дегидратацией, выраженными нарушениями электролитного баланса, белкового, углеводного и жирового обмена в сочетании с коморбидной патологией. Рассмотрены возможности ранней диагностики и лечения тиаминдефицитного состояния. Синдром Гайе – Вернике диагностировали на основании клинических (сочетание офтальмоплегии, нистагма, мозжечковой атаксии и аменции) и лабораторно-инструментальных данных. Препарат витамина В1 вводили по схеме: 200 мг 3 раза в сутки внутривенно в течение 7 дней, затем 100 мг 3 раза в сутки внутримышечно в течение 7 дней, затем 100 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 7 дней. На фоне проводимой патогенетической терапии в течение 20 дней удалось достигнуть положительного клинического и лабораторного результата. Таким образом, при наблюдении беременных с чрезмерной рвотой необходимо иметь высокую настороженность в отношении развития расстройств, связанных с дефицитом тиамина. Своевременная и адекватная заместительная терапия предотвращает необратимое повреждение подкорковых структур мозга, инвалидизацию, а возможно, и летальный исход у таких пациенток, а также позволяет минимизировать риски развития осложнений у плода.

Ключевые слова: энцефалопатия Гайе – Вернике, дефицит тиамина, рвота беременных, ранний гестоз.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Для цитирования. Ткач В.В., Сулима А.Н., Ткач А.В. Ранняя диагностика и лечение синдрома Гайе – Вернике у беременной (случай из клинической практики). *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(2):172–177. doi: 10.18699/SSMJ20250219

Early diagnosis and treatment of Gaye – Wernicke syndrome in a pregnant woman (a case from clinical practice)

В.В. Tkach^{1,2}, A.N. Sulima¹, A.V. Tkach¹

¹ Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky
295051, Simferopol, Lenina blvd., 5/7

² Perinatal Center of N.A. Semashko Republican Clinical Hospital
295017, Simferopol, Semashko st., 8

Abstract

The issues of diagnosis, treatment and tactics of pregnancy management in patients with Gaye – Wernicke syndrome remain poorly illuminated and are represented by few observations. The article describes a clinical case of complication of gestosis in the first trimester of a pregnancy in the form of Gaye – Wernicke syndrome due to severe vomiting complicated by dehydration, pronounced electrolyte imbalance, protein, carbohydrate and fat metabolism in combination with comorbid pathology. The possibilities of early diagnosis and treatment of thiamine deficiency are considered.

Gaye – Wernicke syndrome was diagnosed on the basis of clinical (combination of ophthalmoplegia, nystagmus, cerebellar ataxia and amentia) and laboratory and instrumental data. The vitamin B1 was administered according to the scheme: 200 mg 3 times a day intravenously for 7 days, then 100 mg 3 times a day intramuscularly for 7 days, then 100 mg orally 1 time a day for 7 days. Against the background of pathogenetic therapy, positive clinical and laboratory results were achieved within 20 days. Thus, when monitoring pregnant women with excessive vomiting, it is necessary to have high alertness regarding the development of disorders associated with thiamine deficiency. Timely and adequate replacement therapy prevents irreversible damage to the subcortical structures of the brain, disability, and possibly death in such patients, and also minimizes the risks of complications in the fetus.

Key words: Gaye – Wernicke encephalopathy, thiamine deficiency, vomiting of pregnant women, early gestosis.

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

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

Citation. Tkach V.V., Sulima A.N., Tkach A.V. Early diagnosis and treatment of Gaye – Wernicke syndrome in a pregnant woman (a case from clinical practice). *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(2):172–177. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250219

Введение

Тиаминдефицитное состояние – опасное для жизни неврологическое осложнение, вызванное дефицитом витамина B1 и приводящее к развитию энцефалопатии Гайе – Вернике. Данная патология чаще встречается у мужчин на фоне хронического алкоголизма (около 90 % всех случаев). Среди других факторов (неалкогольного генеза), способствующих гиповитаминозу B1, выделяют голодание и несбалансированное питание, повышенные потери и нарушение абсорбции, длительные внутривенные инфузии глюкозы, гемодиализ, злокачественные новообразования, иммунодефицитные состояния, сепсис, заболевания щитовидной железы, состояния после хирургических вмешательств на желудке и кишечнике, полиорганная недостаточность при критических состояниях [1, 2].

Поскольку во время беременности возникает повышенная потребность в тиамине, то при воздействии неблагоприятных факторов в этот период его запас быстро истощается. Так, при выраженной и постоянной рвоте, длящейся не менее трех недель, обычно на 14–20-й неделе беременности может развиваться энцефалопатия Гайе – Вернике, характеризующаяся поражением ЦНС (среднего мозга и гипоталамуса) [3, 4].

Чем тяжелее дефицит тиамина, тем больше вероятность развития при энцефалопатии Вернике корсаковского синдрома. Поэтому особое значение приобретает ее ранняя диагностика и адекватное этиотропное лечение. При несвоевременной диагностике и без активного лечения данное патологическое состояние ведет к неврологическим расстройствам, носящим фатальный характер у 10–20 % беременных [5–6]. Патология плода у беременных с энцефалопатией Гайе –

Вернике проявляется выкидышами и преждевременными родами, причем вероятность смерти плода и новорожденного составляет около 50 %. В случае начала терапии тиамином в течение первых суток после выявления первых симптомов заболевания неонатальный прогноз благоприятен [7–12].

Клинический случай

Приводим клинический случай диагностики и лечения тиаминдефицитного состояния (энцефалопатии Гайе – Вернике) у женщины в первой половине беременности с выраженными диспептическими расстройствами, сопровождающимися дегидратацией, выраженным нарушением электролитного баланса, белкового, углеводного и жирового обмена в сочетании с коморбидной патологией, затрудняющей диагностику.

Пациентка, 1985 г. рождения, поступила в отделение гинекологии Перинатального центра Республиканской клинической больницы им. Н.А. Семашко (г. Симферополь) на 14–15-й неделе с гестозом первой половины беременности – чрезмерной рвотой беременных, гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, стойкой кетонурией, гепатозом беременных и угрозой прерывания беременности. Из анамнеза: беременность третья, желанная, наступила самостоятельно. С 9–10-й недели появилась тошнота, тяжелая рвота до 20 раз в сутки. Находилась на стационарном лечении без клинического улучшения. Отмечает потерю веса на 15 кг за последние четыре недели.

При поступлении общее состояние средней тяжести, обусловленное основным заболеванием. Сознание изменено (оглушение 11 баллов по шкале Глазго); на вопросы отвечает односложно,

с опозданием, быстро истощается при разговоре, жалобах и сборе анамнеза, забывает сказанное. Кожные покровы бледные, тургор снижен, склеры субиктеричные. Артериальное давление 135/70 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 92 в мин. Живот мягкий, вздут, увеличен за счет беременной матки, при пальпации безболезненный во всех отделах. Неврологический статус: жалобы на общую слабость, чувство онемения в руках и ногах, изменение зрения, «пелена» перед глазами, расплывчатость зрения на левом глазу, двоение предметов, сухость во рту. Также отмечает затруднение при ходьбе (шаткость и неуверенность походки).

Менингеальные симптомы отрицательны. Эмоциональный фон снижен. Определяются выраженные мозжечковые расстройства. Атаксия при ходьбе, резко ограничивающее передвижение пациентки по палате. Ходит с широко расставленными ногами, опираясь на предметы (кровать, тумбочку), с посторонней помощью. В позе Ромберга неустойчива, падает. Координаторные пробы положительны с обеих сторон, больше слева. Проба Бабинского на асинергию положительная с обеих сторон, больше выражена слева. Интенционный тремор при пальценосовой пробе больше выражен слева. Пробы на дисметрию (пронаторная проба Тома, проба Стюарта Холмса и проба Шильдера) положительны с обеих сторон с акцентом слева (гиперметрия). Установочный горизонтальный нистагм в крайне левом отведении с ротаторным компонентом. Адиadoхокинез с обеих сторон.

II черепной нерв (ЧН) – снижение остроты зрения до OD = OS = –4 дптр. III, IV, VI ЧН – двусторонняя офтальмоплегия в виде птоза век с обеих сторон, диплопии при взгляде в стороны, больше влево, двусторонний парез взора с нарушением содружественных движений глаз (слабость конвергенции и аккомодации) и параличом левой наружной прямой мышцы глаза. VIII ЧН – головокружение и преходящий шум в ушах (больше слева). IX, X ЧН – редкие поперхивания, изменение голоса (осиплость). Рефлексы с мягкого неба и глоточный сохранены. XII ЧН – язык по средней линии, без атрофии и фибриллярных подергиваний. Легкая дизартрия с нарушением плавности речи. Симптомы орального автоматизма слабо положительны (Маринеску – Радовичи и хоботковый).

Объем активных и пассивных движений в конечностях сохранен. Мышечная сила удовлетворительная. Трофика мышц не нарушена. Мышечный тонус незначительно снижен в проксимальных отделах конечностей. Сухожильные и

периостальные рефлексy с рук и ног равномерно оживлены с обеих сторон. Симптом Бабинского слабо положительный слева. Расстройств поверхностной и глубокой чувствительности не выявлено.

Результаты лабораторных исследований (при поступлении): содержание гемоглобина 151 г/л, гематокрит 41,5 %, снижение в крови уровня электролитов (калий – 2,15 ммоль/л, натрий – 125,9 ммоль/л, кальций – 0,88 ммоль/л), общего белка (55 г/л), альбумина (29 г/л), гипертрансминаземия (активность АлАТ 166 ЕД/л, АсАТ 94 ЕД/л), повышение уровня общего билирубина – 47,4 ммоль/л (прямой билирубин – 24,8 ммоль/л, непрямой билирубин – 22,6 ммоль/л), гипергликемия (9,4 ммоль/л), резко выраженная кетонурия; изменения в коагулограмме – протромбиновый индекс (ПТИ) 48,8 %, международное нормализованное отношение (МНО) 1,62, содержание фибриногена А 4,3 г/л, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) 22 с, тромбиновое время 18 с. Группа крови – 0 (I), резус отрицательный. Содержание тиреотропного гормона 0,27 мЕд/л, кортизола 380 нм/л. Тесты на гепатит В, С и ВИЧ отрицательные.

При МРТ головного мозга в медиальных отделах таламуса, сосцевидных тел и в области четверохолмия определяются симметричные гиперинтенсивные очаги в режиме T2-ВИ, FLAIR и слабоинтенсивные в режиме DWI размерами 26,2×11,2×12,3 мм (справа), 27,3×11,2×13,4 мм (слева), 15,3×13,7×12,7 мм. Имеющиеся данные очагового поражения перивентрикулярных отделов гипоталамуса с учетом клинической картины наиболее вероятны для энцефалопатии Вернике. По данным УЗИ брюшной полости выявлены диффузные изменения печени и поджелудочной железы, признаки билиарного сладжа.

Консультирована эндокринологом по поводу нарушений углеводного обмена, для коррекции гипергликемии назначен пролонгированный инсулин (инсулин детемир) подкожно 8 ЕД 1 раз в сутки, диетотерапия с ограничением легкоусвояемых углеводов и жиров. Консультация офтальмолога: для диагностики и лечения ретинопатии проведена офтальмоскопия с широким зрачком. Выявлена ангиопатия сетчатки. Миопия слабой степени. Консультация невролога: тяжелая рвота беременной, тиаминдефицитная энцефалопатия Гайе – Вернике с выраженными глазодвигательными и мозжечковыми нарушениями.

В гинекологическом стационаре пациентке проводилось комплексное лечение: этиотропная терапия – витамин В1 200 мг 3 раза в сутки внутривенно в течение 7 дней, затем 100 мг 3 раза

в сутки внутримышечно в течение 7 дней, затем 100 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 7 дней; инфузионная терапия (поляризующая смесь – 10%-й раствор глюкозы 400 мл + инсулин 12 ЕД + 4%-й раствор калия хлорида 100 мл + 25%-й раствор сернокислой магнезии 10,0 мл внутривенно капельно, 4%-й раствор натрия гидрокарбоната 200 мл внутривенно капельно, 10%-й раствор глюконата кальция 10,0 мл в 200 мл изотонического физиологического раствора внутривенно капельно); при рвоте более 5 раз в сутки назначался раствор ондасетрона по 2 мл (4,0 мг) в 200 мл физиологического раствора внутривенно капельно; гепатопротекторная терапия (фосфолипиды 10,0 мл в 400 мл физиологического раствора внутривенно капельно, урсодезоксихолевая кислота по 750 мг в сутки); микронизированный прогестерон по 400 мг в сутки вагинально; лактулоза по 30 мл 3 раза в сутки перорально; пиридоксин 25 мг перорально 3 раза в день; железа (III) гидроксид полимальтозат по 1 таблетке 2 раза в день перорально.

На фоне проводимой терапии в течение 20 дней удалось достигнуть положительного клинического и лабораторного результата: самочувствие удовлетворительное, стабилизировался вес, появился аппетит. Результаты лабораторных исследований в динамике: содержание гемоглобина 102 г/л, гематокрит 30,0 %, содержание калия 4,02 ммоль/л, кальция 1,33 ммоль/л, натрия 139,7 ммоль/л, общего белка 59 г/л, альбумина 32 г/л, активность АЛАТ 8 ЕД/л, АсАТ 12 ЕД/л, концентрация общего билирубина 11,6 ммоль/л (прямой билирубин – 3,0 ммоль/л, непрямой билирубин – 8,6 ммоль/л), содержание глюкозы 4,1 ммоль/л; в моче белок, глюкоза, ацетон не обнаружены. В коагулограмме: ПТИ – 77 %, МНО – 1,3, уровень фибриногена А 4,5 г/л, АЧТВ 24 с, тромбиновое время 18 с.

Выписана в удовлетворительном состоянии с прогрессирующей беременностью 17 недель, купированной чрезмерной рвотой беременных с нарушением обмена веществ, с компенсированной гликемией (подобрана инсулинотерапия). Рекомендовано наблюдение у акушера-гинеколога, невролога, эндокринолога, терапевта, окулиста по месту жительства амбулаторно; продолжить прием витамина В1 (тиамина) 100 мг перорально длительно (3 месяца), инсулин детемир 8 ЕД подкожно 1 раз в сутки под контролем гликемии амбулаторно, железа (III) гидроксид полимальтозат по 1 таблетке 2 раза в день перорально под контролем содержания ферритина и гемоглобина в крови через 1 месяц.

Обсуждение

Представленный клинический случай представляет интерес для врачей разных специальностей (акушеров-гинекологов, неврологов, реаниматологов), так как в современных представлениях об острых тиаминдефицитных состояниях остается много неразрешенных вопросов. В первую очередь, это гиподиагностика энцефалопатии Вернике, поскольку многие врачи традиционно полагают, что эта болезнь развивается исключительно у страдающих хроническим алкоголизмом, не принимая во внимание возможность ее неалкогольного происхождения. Кроме того, данное заболевание по существу является клиническим диагнозом, а результаты лабораторных и других методов исследования не являются специфичными. Диагноз устанавливается на основании сочетания паралича зрения (офтальмоплегии), связанного с поражением IV пары ЧН, нистагма, мозжечковой атаксии и помрачения сознания (амения). Однако все элементы данной тетрады одновременно встречаются менее чем в 50 % случаев, болезнь часто (более чем в 80 % случаев) протекает с минимальным набором клинических признаков.

В описанном наблюдении диагностика энцефалопатии затруднялась наличием сопутствующей коморбидной патологии (гестоза 1-й половины беременности, гипергликемии, кетонурии, гепатоза). Наличие у пациентки с длительной и чрезмерной рвотой впервые выявленной гипергликемии являлось дополнительным фактором, провоцирующим и усугубляющим симптомы дефицита тиамина.

Биологически активная форма тиамина (тиаминпирофосфат) является коферментом энзимов углеводного обмена (гликолиз и пентозофосфатный цикл). Снижение активности ферментов при дефиците тиамина ведет к уменьшению синтеза АТФ, накоплению продуктов промежуточного метаболизма и лактацидозу [13, 14]. Доказана роль тиамина в блокировании гипергликемических нарушений за счет активации транскетолазы в нервной ткани [15]. Поэтому во время лечения синдрома Гайе – Вернике перед назначением раствора глюкозы обязательно его введение.

До настоящего времени не существует общепринятых рекомендаций относительно оптимальной дозы, способа введения, частоты введения и продолжительности лечения витамином В1. В руководстве Европейской федерации неврологических заболеваний Общества (EFNS) указано, что тиамин необходимо вводить в дозе 200 мг трижды в сутки внутривенно в течение 5–7 дней с по-

следующим продолжением в виде перорального приема в дозе 100–200 мг 3 раза в сутки в течение 1–2 недели, затем по 100 мг в сутки внутрь 1 раз в сутки [10–12].

Заключение

При наблюдении беременных с чрезмерной рвотой необходимо иметь высокую настороженность в отношении развития расстройств, связанных с дефицитом тиамина. Своевременное парентеральное использование витамина В1 предотвращает необратимое повреждение подкорковых структур мозга, инвалидизацию, а возможно, и летальный исход у таких пациенток.

Список литературы / References

1. Рамазанов Г.Р., Ковалева Э.А., Петриков С.С., Айдиева С.Б., Вахромычев Ю.М., Иотова Я.Ю., Махмудова Х.Р., Николаева А.Ю., Яхьяева С.А. Энцефалопатия Вернике. *Рос. неврол. ж.* 2024;29(2):34–42. doi: 10.30629/2658-7947-2024-29-2-34-42
2. Ramazanov G.R., Kovaleva E.A., Petrikov S.S., Aidieva S.B., Vakhromychev Yu.M., Iotova Ya.Yu., Makhmudova Kh.R., Nikolaeva A.Yu., Yakh'yayeva S.A. Wernicke encephalopathy. *Rossiyskiy neurologicheskiy zhurnal = Russian Neurological Journal*. 2024;29(2):34–42. [In Russian]. doi: 10.30629/2658-7947-2024-29-2-34-42
3. Messedi N., Turki M., Charfi R., Ellouze S., Chaari I., Aribi L., Halouani N., Aloulou J. Gayet–Wernicke encephalopathy: a complication not to be overlooked in patients with catatonic schizophrenia. *Egypt. J. Neurol. Psychiatry*. 2023;59(1):51–55. doi: 10.1186/s41983-023-00651-5
4. Мравян С.Р., Шугинин И.О., Коваленко Т.С. Энцефалопатия Вернике как осложнение тяжелой рвоты беременных. *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2018;18(6):88–93. doi: 10.17116/rosakush20181806188
5. Mravyan S.R., Shuginin I.O., Kovalenko T.S. Wernicke encephalopathy as a complication of severe vomiting in pregnant women. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2018;18(6):88–93. [In Russian]. doi: 10.17116/rosakush20181806188
6. Клинические рекомендации «Чрезмерная рвота беременных». Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_489178/
7. Clinical recommendations “Excessive vomiting of pregnant women”. Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_489178/ [In Russian].
8. Olmsted A., DeSimone A., Lopez-Pastrana J., Becker M. Fetal demise and Wernicke–Korsakoff syndrome in a patient with hyperemesis gravidarum: a case report. *J. Med. Case Rep.* 2023;17(1):32. doi: 10.1186/s13256-022-03748-2
9. Ziani H., Boussaaden S., Jallal N.E.I., Slaihi Z., Lahbabi S., El Oudghiri N., Tachinante R. Brain MRI: A safe and a specific tool in the diagnosis of Gayet Wernicke’s encephalopathy in pregnant women: Case report. *Radiol. Case Rep.* 2024;19(9):3801–3804. doi: 10.1016/j.radcr.2024.05.066
10. Chaib R.B., Mekkaoui I., Chetouani Z., Kaba O., Markaoui I., Elmezzouei S., Bkiyar H., Housni B. Wernicke encephalopathy revealed by areflexic flaccid tetraparesis associated with gravidarum hyperemesis. *Ann. Med. Surg. (Lond)*. 2023;85(5):2127–2129. doi: 10.1097/MS9.0000000000000579
11. Auxelia P.D.R., Naregal B.N. Wernicke’s encephalopathy in pregnancy. *Int. J. Reprod. Contracept. Obstet. Gynecol.* 2022;11:1286–1288. doi: 10.18203/2320-1770.ijrcog20220920
12. Mehreen T., Kiani S.S. Wernicke’s encephalopathy secondary to hyperemesis gravidarum: A clinical challenge. *J. Pak. Med. Assoc.* 2022;72(3):550–553. doi: 10.47391/JPKMA.0814
13. Rane M.A., Boorugu H.K., Ravishankar U., Tarakeswari S., Vadlamani H., Anand H. Wernicke’s encephalopathy in women with hyperemesis gravidarum – Case series and literature review. *Trop. Doct.* 2022;52(1):98–100. doi: 10.1177/00494755211014396
14. Nasri S., Aichouni N., Ettayeb M., Mebrouk Y., Kamaoui I. Wernicke’s encephalopathy: a rare complication of hyperemesis gravidarum. *Pan. Afr. Med. J.* 2020;36:267. doi: 10.11604/pamj.2020.36.267.18468
15. Divya M.B., Kubera N.S., Jha N., Jha A.K., Thabab M.M. Atypical neurological manifestations in Wernicke’s encephalopathy due to hyperemesis gravidarum. *Nutr. Neurosci.* 2022;25(10):2051–2056. doi: 10.1080/1028415X.2021.1931781
16. Depeint F., Bruce W., Shangari N., Mehta R., O’Brien P.J. Mitochondrial function and toxicity: role of the B vitamin family on mitochondrial energy metabolism. *Chem. Biol. Interact.* 2006;163(1-2):94–112. doi: 10.1016/j.cbi.2006.04.014
17. Hazell A., Butterworth R. Update of cell damage mechanisms in thiamine deficiency: focus on oxidative stress, excitotoxicity and inflammation. *Alcohol Alcohol.* 2009;44(2):141–147. doi: 10.1093/alcal/agn120
18. Hammes H.P., Du X., Edelstein D., Taguchi T., Matsumura T., Ju Q., Lin J., Bierhaus A., Nawroth P., Hannak D., ... Brownlee M. Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy. *Nat. Med.* 2003;9(3):294–299. doi: 10.1038/nm834

Сведения об авторах:

Ткач Владислав Владиславович, к.м.н., ORCID: 0000-0002-3455-8809, e-mail: veber281@gmail.com

Сулима Анна Николаевна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-2671-6985, e-mail: gsulima@yandex.ru

Ткач Антон Владиславович, ORCID: 0000-0002-9234-3021, e-mail: v_veber00@mail.ru

Information about the authors:

Vladislav V. Tkach, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-3455-8809, e-mail: veber281@gmail.com

Anna N. Sulima, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-2671-6985, e-mail: gsulima@yandex.ru

Anton V. Tkach, ORCID: 0000-0002-9234-3021, e-mail: v_veber00@mail.ru

Поступила в редакцию 17.12.2024

После доработки 25.12.2024

После повторной доработки 19.03.2025

Принята к публикации 20.03.2025

Received 17.12.2024

Revision received 25.12.2024

Second revision received 19.03.2025

Accepted 20.03.2025

Информированность пациентов с болезнями органов пищеварения о методах лечения и выборе лекарственных препаратов

И.Н. Банин¹, С.Н. Черкасов², О.Е. Коновалов³, В.И. Пак^{2,3}, А.Л. Горбунов²

¹ Министерство здравоохранения Воронежской области
394006, г. Воронеж, ул. Красноармейская, 52д

² Российский государственный социальный университет
129226, г. Москва, ул. Вильгельма Пика, 4, стр. 1

³ Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Резюме

Ключевым моментом терапии является правильность назначения лекарственных препаратов и выбор метода лечения. Такой выбор (правильный или неправильный) будет зависеть в том числе и от знаний пациента. Цель исследования – изучение информированности пациентов с болезнями органов пищеварения о методах лечения и выборе лекарственных препаратов. **Материал и методы.** Анализ проводился в трех группах пациентов, сформированных по признаку технологии наблюдения и лечения. В первую и вторую группу включили больных, проходящих плановое лечение в амбулаторных ($n = 531$) и стационарных условиях (специализированное гастроэнтерологическое отделение) ($n = 822$) соответственно, в третью – поступивших на стационарное лечение в Больницу скорой медицинской помощи в экстренном порядке ($n = 147$) по поводу осложнений основного заболевания (патология органов пищеварения). Модели их поведения идентифицировались с помощью анализа ответов больных на вопросы авторской анкеты. Сравнение групп проводили с использованием непараметрических критериев: коэффициента ассоциации (K_{acc}) и критерия χ^2 . **Результаты и их обсуждение.** Наиболее популярным источником информации пациентов первой и второй групп о методах лечения и выборе лекарственных препаратов был интернет (34,3 и 37,1 на 100 опрошенных соответственно), в отличие от представителей третьей группы (14,4 из 100 опрошенных). Вторым по частоте использования источником информации среди пациентов первой и второй групп были советы родственников, друзей и знакомых (30,0 и 35,4 на 100 опрошенных соответственно), максимальную популярность этот источник имел у больных третьей группы (47,2 из 100 опрошенных). Источники, которые обладают односторонним взаимодействием с получателем информации (телевидение, радио, газеты), гораздо реже использовались во всех сравниваемых группах без достоверных различий между ними. В качестве наиболее адекватного источника информации рассматривали специальную литературу, которая также не обладала большой популярностью среди пациентов сравниваемых групп. Следует отметить, что в качестве специальной литературы рассматривали не только бумажный ее вариант, но и электронный, который пациент мог найти в интернете. В данном случае интернет можно рассматривать и как источник знаний (блоги, новости и т.д.), и как способ поиска специальных литературных источников, как правило, научно-популярных. Исследование показало, что распространение таких источников информации, как советы окружающих (не врачей и не медицинских работников) достаточно велико среди пациентов третьей группы. Такие советы можно признать мешающими процессу лечения и, возможно, способствующими позднему началу самого процесса лечения. **Заключение.** Большинство пациентов, проходящих плановое лечение в амбулаторных и стационарных условиях, используют адекватные источники информации для выбора лекарственных препаратов и метода, тогда как среди поступивших на стационарное лечение в Больницу скорой медицинской помощи в экстренном порядке более популярны менее адекватные источники информации.

Ключевые слова: болезни органов пищеварения, методы лечения, выбор лекарственных препаратов, информированность пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Пак В.И., e-mail: pakvan@bk.ru

Для цитирования. Банин И.Н., Черкасов С.Н., Коновалов О.Е., Пак В.И., Горбунов А.Л. Информированность пациентов с болезнями органов пищеварения о методах лечения и выборе лекарственных препаратов *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(2):178–183. doi: 10.18699/SSMJ20250220

Awareness of patients with digestive diseases about treatment methods and choice of drugs

I.N. Banin¹, S.N. Cherkasov², O.E. Konovalov³, V.I. Pak^{2,3}, A.L. Gorbunov²

¹ Ministry of Health of the Voronezh Region
394006, Voronezh, Krasnoarmeyskaya st., 52d

² Russian State Social University
129226, Moscow, Wilhelma Piecka st., 4, str. 1

³ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba
117198, Moscow, Miklukho-Maklaya st., 6

Resume

The key aspect of therapy is the correct prescription of medications and the selection of the treatment method. Such a choice (correct or incorrect) will depend, among other things, on the patient's knowledge. Aim of the study was to investigate the awareness of patients with diseases of the digestive organs about treatment methods and the choice of drugs. **Material and methods.** The analysis was conducted in three groups of patients formed on the basis of observation and treatment technology. Group 1 and Group 2 included patients undergoing routine treatment in outpatient ($n = 531$) and inpatient settings (specialized gastroenterology department) ($n = 822$), respectively. Group 3 comprised patients admitted for inpatient treatment on an emergency basis to the Emergency Care Hospital ($n = 147$) due to complications of the underlying disease (digestive system disorders). Patients' behavior patterns were identified by analyzing their responses to the author's questionnaire. The groups were compared using nonparametric criteria: the association coefficient (K_{ass}) and the χ^2 . **Results and discussion.** The most popular source of information for Group 1 and Group 2 about treatment methods and choice of medications was the Internet (34.3 and 37.1 per 100 respondents, respectively) unlike representatives of Group 3 (14.4 out of 100 respondents). The second most frequently used source of information among patients in the Group 1 and Group 2 was advice from relatives, friends, and acquaintances (30.0 and 35.4 per 100 respondents, respectively), and this source was most popular among Group 3 patients (47.2 out of 100 respondents). Sources with one-way communication to the information recipient (television, radio, newspapers) were used significantly less frequently across all comparison groups, with no statistically significant differences observed between them. Specialized literature was considered the most adequate source of information, which was also not very popular among patients in the compared groups. It should be noted that not only its paper version was considered as specialized literature, but also electronic literature that the patient could find on the Internet. In this case, the Internet can be considered both as a source of knowledge (blogs, news, etc.) and as a way to search for special literary sources, usually popular science. The study showed that the distribution of such sources of information as advice from others (not doctors or health workers) is quite high among Group 3 patients. Such advice can be recognized as interfering with the treatment process and, possibly, contributing a late start to the treatment process itself. **Conclusions.** Most patients undergoing routine treatment in outpatient ($n = 531$) and inpatient settings use adequate sources of information to select medications and methods, while inadequate sources of information are more popular among patients admitted for inpatient treatment on an emergency basis to the Emergency Care Hospital.

Key words: gastrointestinal diseases, treatment methods, choice of medications, patient awareness.

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

Correspondence author. Pak V.I., e-mail: pakvan@bk.ru

Citation. Banin I.N., Cherkasov S.N., Konovalov O.E., Pak V.I., Gorbunov A.L. Awareness of patients with digestive diseases about treatment methods and choice of drugs. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(2):178–183. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250220

Введение

Управление процессом оказания медицинской помощи сегодня рассматривается как необходимое условие достижения высокого уровня общественного здоровья [1, 2]. В этой парадигме необходимо принимать проактивные решения, направленные на изменение поведения пациента

как важнейшего субъекта оказания медицинской помощи. Высокая степень информированности больного создает основу его приверженности к лечению и формирует высокую степень комплаенса [3, 4]. Понятие модели поведения введено в лексикон специалистов общественного здоровья достаточно недавно [5, 6]. Под этим термином

понимаются характерные способы реагирования пациента на стандартные ситуации при лечении. При этом сам человек самостоятельно определяет для себя паттерны поведения, жизненные приоритеты и желание получить достоверную информацию о методах лечения и выборе лекарственных препаратов [7, 8].

Ключевым моментом терапии является правильность назначения лекарственных препаратов и выбор метода лечения [9, 10]: если он будет правильным, то результат лечения в целом будет лучше, а если неправильным, то результат лечения будет хуже, чем мог бы быть. Такой выбор (правильный или неправильный) будет зависеть в том числе и от знаний пациента. Уровень специальных знаний больного определить не представляется возможным, но можно получить сведения об источниках информации, которые он использует [11].

Цель исследования состояла в изучении информированности пациентов с болезнями органов пищеварения о методах лечения и выборе лекарственных препаратов.

Материал и методы

Анализ проводился в трех группах пациентов с болезнями органов пищеварения, сформированных по признаку технологии наблюдения и лечения. В первую и вторую группу включили больных, проходящих плановое лечение в амбулаторных ($n = 531$) и стационарных условиях (специализированное гастроэнтерологическое отделение) ($n = 822$) соответственно, в третью – поступивших на стационарное лечение в Больницу скорой медицинской помощи в экстренном порядке ($n = 147$) по поводу осложнений основного заболевания (патология органов пищеварения). Модели поведения больных идентифицировались с помощью анализа их ответов на вопросы авторской анкеты. Дополнительно оценивали промежуток времени, прошедшего между возникновением симптомов и обращением за медицинской помощью. Сравнение групп проводили с использованием непараметрических критериев: коэффициента ассоциации (K_{acc}) и критерия χ^2 . Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

Наиболее популярным источником информации о методах лечения и выборе лекарственных препаратов пациентов первой и второй группы был интернет (34,3 и 37,1 из 100 опрошенных соответственно, $p > 0,05$), тогда как больные третьей группы этот источник использовали зна-

чительно реже (14,4 из 100 опрошенных) по сравнению с лицами как первой ($K_{acc} = -0,52$, $\chi^2 = 7,43$, $p < 0,05$), так и второй ($K_{acc} = -0,57$, $\chi^2 = 10,05$, $p < 0,05$) группы. Вторым по частоте использования источником информации среди пациентов первой (30,0 из 100 опрошенных) и второй (35,4 из 100 опрошенных) группы были советы родственников, друзей и знакомых, максимальную популярность он имел среди пациентов третьей группы (47,2 из 100 опрошенных). Если совокупно учитывать и такой источник информации, как советы соседей, которые могут быть и друзьями пациенту, то частота использования данного неадекватного источника информации в первой группе составит 41,4 из 100 опрошенных, во второй – 44,0 из 100 опрошенных, в третьей – 69,3 из 100 опрошенных. Различия между первой и третьей, второй и третьей группами статистически значимы ($K_{acc} = 0,53$, $\chi^2 = 12,19$, $p < 0,05$ и $K_{acc} = 0,49$, $\chi^2 = 11,23$, $p < 0,05$ соответственно), между первой и второй группами пациентов – не значимы ($p > 0,05$).

Источники, которые обладают односторонним взаимодействием с получателем информации (телевидение, радио, газеты) чаще использовали пациенты первой (18,1 из 100 опрошенных) и второй (17,2 из 100 опрошенных) группы, реже – больные третьей группы (12,4 из 100 опрошенных), однако они были одинаково не популярны во всех сравниваемых группах ($p > 0,05$). К наиболее адекватному источнику информации, специальной литературе лица сравниваемых групп также обращались редко. Следует отметить, что в качестве специальной литературы рассматривали не только бумажный ее вариант, но и электронный, который пациент мог найти в интернете. В данном случае интернет можно рассматривать и как источник знаний (блоги, новости и т.д.), и как способ поиска специальных литературных источников, как правило, научно-популярных. Указали на специальную литературу в качестве источника информации 18,3, 19,0 и 2,2 из 100 опрошенных пациентов первой, второй и третьей группы соответственно.

Если объединить два источника информации (интернет и специальная литература) и исключить повторы в выборе, то можно видеть, что к ним обращается более половины пациентов первой и второй группы (55,3 и 55,2 из 100 опрошенных соответственно), среди больных третьей группы этот источник гораздо менее популярен (16,1 из 100 опрошенных). Различия между первой и третьей, второй и третьей группой статистически значимы ($K_{acc} = -0,68$, $\chi^2 = 18,62$, $p < 0,05$ и $K_{acc} = -0,72$, $\chi^2 = 24,55$, $p < 0,05$ соответственно), первая и вторая группы не различаются ($p > 0,05$).

Таким образом, большинство пациентов первых двух групп используют адекватные источники информации для выбора лекарственных препаратов и метода терапии при использовании самолечения, тогда как среди пациентов третьей группы более популярны неадекватные источники. Перспективно размещать специальные статьи в интернете (как наиболее используемом источнике информации) с пометками, что эти источники проверены и могут быть использованы пациентами. В качестве таких «цензоров» могли бы выступать профессиональные ассоциации и образовательные организации.

Исследование показало, что распространение таких источников информации, как советы окружающих (не врачей и не медицинских работников) достаточно велико, особенно среди пациентов третьей группы. Однозначно такие советы можно признать мешающими процессу лечения и, возможно, способствующими позднему началу самого процесса лечения. Среди пациентов первой группы такие советы всегда слушали 17,0 % пациентов, несколько реже пациенты второй группы – 14,2 % и еще реже пациенты третьей группы – 8,3 %. Однако целесообразно считать ответы «всегда использую» и «использую, только если считаю нужным» в совокупности, в этом случае частота использования таких советов в группах сравнения будет одинакова, по 73,2 %. То есть большинство пациентов, независимо от принадлежности к группе, прислушиваются к советам окружающих в определении своего поведения. Так как признак разделения на группы не позволяет дифференцировать пациентов по частоте использования советов окружающих, были предприняты попытки использовать другие критерии разделения и, в первую очередь, модель поведения – активную или пассивную.

Можно выделить четыре модели поведения пациента: активную, реактивную активную, реактивную пассивную и отрицания. Именно это разделение использовано при анализе такого источника информации, как советы окружающих (не врачей и не медицинских работников). В случае реактивной пассивной модели поведения (выжидательная позиция), связанной с принятием решения об обращении за медицинской помощью, пациенты первой, второй и третьей группы использовали советы окружающих в 81,1, 74,4 и 79,5 % случаев соответственно), при реактивной активной модели поведения (активная позиция) – в 85,3, 82,0 и 83,2 % соответственно. Наиболее интересна активная модель поведения. Можно предположить, что в этом случае частота использования советов окружающих будет меньше. Именно это и наблюдалось среди больных

сравниваемых групп: хотя большинство опрошенных продолжало использовать советы окружающих, их удельный вес был несколько меньше (72,1, 74,3 и 67,5 % соответственно). При модели отрицания пациент проявляет определенную самостоятельность в принятии решения, что проявляется в снижении удельного веса лиц, использующих советы окружающих, хотя большинство опрошенных пациентов к ним прислушиваются (67,2 % в первой группе, 68,1 % во второй группе, 50,0 % в третьей группе).

Одним из источников информации, весьма распространенным и часто используемым, являются советы фармацевтических работников аптеки. Среди пациентов первой группы треть (28,2 %) слушает их всегда (чаще, чем советы окружающих), еще треть (33,4 %) – иногда при «несерьезных» проблемах, остальные 39,0 % таким советам не следуют – т.е. в той или иной степени в 61 % случаев, тогда как советы окружающих они используют в 73,4 % случаев. Несомненно, что окружающие пациента менее осведомлены в вопросах выбора лекарственных препаратов, но их советы пользуются большей популярностью. Среди пациентов второй группы рекомендации фармацевтов при покупке в аптеке лекарственных препаратов и выбора аналогов 27,1 % используют в постоянном режиме, 38,3 % – периодически (в целом 65,6 %). Только среди пациентов третьей группы частота использования советов фармацевтов и окружающих совпадает (76,7 и 73,1 % человек соответственно). Следует отметить, что эти подгруппы пациентов пересекаются лишь частично, не более чем в 70,3 % случаев, т.е. семь из десяти пациентов, которые прислушиваются к рекомендациям окружающих, используют и советы фармацевтов. Остальные 30,5 % отдают предпочтение одному из двух источников информации.

Заключение

Большинство пациентов, проходящих плановое лечение в амбулаторных и стационарных условиях, используют адекватные источники информации для выбора лекарственных препаратов и метода, тогда как среди поступивших на стационарное лечение в Больницу скорой медицинской помощи в экстренном порядке более популярны менее адекватные источники информации. При этом активные модели поведения пациента сочетаются с более частым отказом от использования советов окружающих (не врачей и не медицинских работников) при принятии решений, связанных с выбором методов лечения, лекарственных препаратов, а также обращений за медицинской помощью.

Список литературы

1. Огуль Л.А., Анопко В.П., Шаповалова М.А. Планирование стратегий ЛПУ. *Наука Красноярья*. 2012;(5):60–68.
2. Meshkov D., Bezmelnitsyna L., Cherkasov S. A data management model for proactive risk management in healthcare. *Advances in Systems Science and Applications*. 2020;20(1):114–118. doi: 10.25728/assa.2020.20.1.864
3. Мартынов А.А., Спиридонова Е.В., Бутарева М.М. Повышение приверженности пациентов стационаров и амбулаторно-поликлинических подразделений к лечебно-реабилитационным программам и факторы, оказывающие влияние на комплаентность. *Вестн. дерматол. и венерол.* 2012;(1):21–27.
4. Genovese U., Del Sordo S., Casali M., Zoja R., Pravettoni G., Akulin I.M. A new paradigm on health care accountability to improve the quality of the system: four parameters to achieve individual and collective accountability. *J. Glob. Health*. 2017;7(1):010301. doi: 10.7189/jogh.07.010301
5. Черкасов С.Н., Горбунов А.Л., Федяева А.В. Влияние уровня образования на модели поведения, связанные с обращением за медицинской помощью. *Международ. научно-исслед. ж.* 2022;(9):1–5. doi: 10.23670/IRJ.2022.123.7
6. Камаев Ю.О., Черкасов С.Н., Федяева А.В., Мартиросов А.В. Модели поведения, связанные с обращением за медицинской помощью пациентов с разным уровнем располагаемого дохода. *Вестн. СПбГУ. Мед.* 2023;18(1):70–78. doi: 10.21638/spbu11.2023.106
7. Кром И.Л., Еругина М.В., Орлова М.М., Долгова Е.М., Черняк М.Д., Бочкарёва Г.Н. Детерминанты общественного здоровья в социальном контексте. *Сарат. науч.-мед. ж.* 2017;13(2):292–295.
8. Хорошилова Е.Ю. Образование как детерминанта здоровья. *Науч. альм.* 2017;(3-3):387–390. doi: 10.17117/na.2017.03.03.387
9. Каримов М.М., Саатов З.З., Собирова Г.Н. Заболевания органов пищеварения: руководство для врачей. Ташкент: Baktria press, 2016. 400 с.
10. Чередников Е.Ф., Баранников С.В., Банин И.Н., Малеев Ю.В., Леонтьев А.В., Бавыкина И.А. Персонализированный подход в лечении гастродуоденальных кровотечений. *Докзат. гастроэнтерол.* 2022;11(3):5–10. doi: 10.17116/dokgastro2022110315
11. Набережная Ж.Б. Модель посетителей центра здоровья относительно приверженности здоровому образу жизни и уровню личной ответственности за здоровье. *Профилактик. мед.* 2023;26(3):59–63. doi: 10.17116/profmed20232603159

References

1. Ogul L.A., Anopko V.P., Shapovalova M.A. Planning strategies of health care institutions. *Nauka Krasnoyar`ya = Science of Krasnoyarsk*. 2012;(5):60–68. [In Russian].
2. Meshkov D., Bezmelnitsyna L., Cherkasov S. A data management model for proactive risk management in healthcare. *Advances in Systems Science and Applications*. 2020;20(1):114–118. doi: 10.25728/assa.2020.20.1.864
3. Martynov A.A., Spiridonova E.V., Butareva M.M. Increasing compliance to treatment and rehabilitation programs in patients in hospitals, outpatient and polyclinic departments, and factors having an effect on compliance. *Vestnik dermatologii i venerologii = Dermatology and Venereology Bulletin*. 2012;(1):21–27. [In Russian].
4. Genovese U., Del Sordo S., Casali M., Zoja R., Pravettoni G., Akulin I.M. A new paradigm on health care accountability to improve the quality of the system: four parameters to achieve individual and collective accountability. *J. Glob. Health*. 2017;7(1):010301. doi: 10.7189/jogh.07.010301
5. Cherkasov S.N., Gorbunov A.L., Fedyaeva A.V. The influence of educational level on medical care-seeking behavior patterns. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal = International Research Journal*. 2022;(9):1–5. [In Russian]. doi: 10.23670/IRJ.2022.123.7
6. Kamaev Yu.O., Cherkasov S.N., Fedyaeva A.V., Martirosov A.V. Behaviors associated with seeking medical care from surgical patients with different levels of disposable income. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Meditsina = Bulletin of Saint-Petersburg University. Medicine*. 2023;18(1):70–78. [In Russian]. doi: 10.21638/spbu11.2023.106
7. Krom I.L., Erugina M.V., Orlova M.M., Dolgova E.M., Chernyak M.D., Bochkareva G.N. Public health determinants in social context. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2017;13(2):292–295. [In Russian].
8. Khoroshilova E.Yu. Education as a determinant of health. *Nauchnyy al'manakh = Scientific Almanac*. 2017;(3-3):387–390. [In Russian]. doi: 10.17117/na.2017.03.03.387
9. Karimov M.M., Saatov Z.Z., Sobirova G.N. Diseases of the digestive organs: a guide for doctors. Tashkent: Baktria press, 2016. 400 p. [In Russian].
10. Cherednikov E.F., Barannikov S.V., Banin I.N., Maleev Yu.V., Leontiev A.V., Bavykina I.A. Personalized management for upper gastrointestinal bleeding. *Dokazatel'naya gastroenterologiya = Evidence-Based Gastroenterology*. 2022;11(3):5–10. [In Russian]. doi: 10.17116/dokgastro2022110315
11. Naberezhnaya Zh.B. Model of visitors to the health center regarding commitment to a healthy life-

style and the level of personal responsibility for health. *Preventive Medicine and Public Health*. 2023;26(3):59–63. [In Russian]. doi: 10.17116/profmed20232603159

Сведения об авторах:

Банин Игорь Николаевич, к.м.н., ORCID: 0000-0003-2359-9215, e-mail: banin_igor@mail.ru
Черкасов Сергей Николаевич, д.м.н., ORCID: 0000-0003-1664-6802, e-mail: cherkasovsn@mail.ru
Коновалов Олег Евгеньевич, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-1974-9882, e-mail: konovalov_oe@mail.ru
Пак Виталий Игоревич, к.м.н., ORCID: 0000-0002-6941-9745, e-mail: pakvan@bk.ru
Горбунов Алексей Леонидович, к.м.н., ORCID: 0000-0002-1112-7766, e-mail: medsestrach@yandex.ru

Information about the authors:

Igor N. Banin, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-2359-9215, e-mail: banin_igor@mail.ru
Sergey N. Cherkasov, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-1664-6802, e-mail: cherkasovsn@mail.ru
Oleg E. Konovalov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-1974-9882, e-mail: konovalov_oe@mail.ru
Vitaly I. Pak, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-6941-9745, e-mail: pakvan@bk.ru
Aleksey L. Gorbunov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-1112-7766, e-mail: medsestrach@yandex.ru

Поступила в редакцию 28.11.2024
Принята к публикации 14.03.2025

Received 28.11.2024
Accepted 14.03.2025

Семейный статус мужчин, работающих в режиме экспедиционной вахты в условиях Арктики, ассоциации с самооценкой здоровья

М.М. Каюмова¹, В.В. Гафаров², М.И. Бессонова¹, А.М. Акимов¹, Е.В. Лебедев¹,
А.В. Новосёлов¹, Е.И. Гакова¹, Е.В. Акимова¹

¹ Тюменский кардиологический научный центр –
филиал Томского национального исследовательского медицинского центра РАН
625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 111

² НИИ терапии и профилактической медицины –
филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

Резюме

Добывающая промышленность постоянно осваивает все более отдаленные районы Арктики, Субарктики и Сибири, и ввиду географических, геологических, демографических и инфраструктурных особенностей данных регионов сохраняется большая потребность в специалистах с высоким потенциалом мобильности, преимущественно мужчин экономически активного возраста. Связанное с семейным статусом отношение к здоровью и, в частности, его самооценка у «вахтовиков» с увеличением стажа работы экспедиционно-вахтовым методом представляются надежными индикаторами для формирования комплексной программы профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Цель исследования – определение семейного статуса мужчин, занятых экспедиционно-вахтовой формой труда, его ассоциаций с самооценкой здоровья в условиях работы на нефтегазодобывающем комплексе в Арктике. **Материал и методы.** Объектом исследования явились две «случайные» репрезентативные выборки, сформированные из мужчин 25–54 лет, занятых экспедиционно-вахтовой формой в арктических широтах Тюменского региона. Стаж работы экспедиционно-вахтовым методом в условиях Арктики оценивали по трем градациям: 3 года и менее, 4–9 лет, 10 лет и более. Самооценку здоровья определяли посредством анализа стандартной анкеты WHO MONICA-MOPSY. **Результаты.** Определены негативные тренды изменения семейного статуса среди мужчин, занятых экспедиционно-вахтовой формой труда в условиях Арктики, как в целом в организованной популяции лиц в возрасте 25–54 лет, так и в каждом из трех десятилетий жизни (25–34, 35–44, 45–54 лет), независимо от стажа работы в режиме вахты. Наиболее низкая самооценка здоровья установлена при отсутствии спутницы жизни, а также при стаже работы более трех лет у одиноких мужчин. **Заключение.** Результаты исследования свидетельствуют о необходимости интенсификации превентивных и социальных программ, направленных на стимулирование и укрепление роли семьи среди мужчин экономически активного возраста, преимущественно после трех лет работы экспедиционно-вахтовым методом в Арктической зоне России.

Ключевые слова: эпидемиологическое исследование, организованная популяция, семейный статус, самооценка здоровья, мужчины, Арктика, экспедиционная вахта.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено в рамках бюджетной темы № 122020300112-4.

Автор для переписки. Каюмова М.М., e-mail: kayumova@infarkta.net

Для цитирования. Каюмова М.М., Гафаров В.В., Бессонова М.И., Акимов А.М., Лебедев Е.В., Новосёлов А.В., Гакова Е.И., Акимова Е.В. Семейный статус мужчин, работающих в режиме экспедиционной вахты в условиях Арктики, ассоциации с самооценкой здоровья. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(2):184–191. doi: 10.18699/SSMJ20250221

Marital status of men working in expeditionary shift mode in Arctic conditions, associations with health self-assessment

М.М. Kayumova¹, V.V. Gafarov², M.I. Bessonova¹, A.M. Akimov¹, E.V. Lebedev¹,
A.V. Novoselov¹, E.I. Gakova¹, E.V. Akimova¹

¹ Tyumen Cardiology Research Center
of Tomsk National Research Medical Center of Russian Academy of Science
625026, Tyumen, Melnikayte st., 111

² Research Institute of Internal and Preventive Medicine –
Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics SB RAS
630089, Novosibirsk, Borisa Bogatkova st., 175/1

Abstract

The mining industry is constantly developing increasingly remote areas of the Arctic, Subarctic and Siberia, and due to the geographical, geological, demographic and infrastructural features of these regions, there remains a great need for specialists with high mobility potential, primarily men of economically active age. Attitudes to health related to family status, and in particular, its self-assessment among “shift workers” with increasing length of service in expeditionary-shift work seem to be a reliable indicator for the formation of a comprehensive program for the prevention of cardiovascular diseases. Aim of the study was to determine the family status of men engaged in expeditionary rotational work, its associations with self-assessment of health in working conditions at the oil and gas production complex in the Arctic. **Material and methods.** The object of the study was two “random” representative samples formed from male workers aged 25–54 years engaged in expeditionary-shift work in the Arctic latitudes of the Tyumen region. The work experience on an expeditionary rotational basis in the Arctic was assessed according to three gradations: 3 years or less, 4–9 years, 10 years or more. Self-assessment of health was determined by analyzing the standard WHO MONICA-MOPSY questionnaire. **Results.** Negative trends in the change in marital status among men engaged in expeditionary rotational work in the Arctic have been identified, both in the general organized population of persons aged 25–54, and in each of the three decades of life (25–34, 35–44, 45–54 years), regardless of length of service in expeditionary watch mode. The lowest self-assessment of health was found in the absence of a life partner, as well as in single men with more than three years of work experience. **Conclusions.** The results of the study indicate the need to intensify preventive and social programs aimed at stimulating and strengthening the role of the family among men of economically active age, mainly after three years of work on expeditionary rotations in the Arctic zone of Russia.

Key words: epidemiological study, organized population, family status, self-assessment of health, men, Arctic, expeditionary shift.

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

Financing. The study was carried out within the framework of budget theme No. 122020300112-4.

Correspondence author. Kayumova M.M., e-mail: kayumova@infarkta.net

Citation. Kayumova M.M., Gafarov V.V., Bessonova M.I., Akimov A.M., Lebedev E.V., Novoselov A.V., Gakova E.I., Akimova E.V. Marital status of men working in expeditionary shift mode in Arctic conditions, associations with health self-assessment. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(2):184–191. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250221

Введение

Добывающая промышленность постоянно осваивает все более отдаленные районы Арктики, Субарктики и Сибири, и ввиду географических, геологических, демографических и инфраструктурных особенностей данных регионов сохраняется большая потребность в специалистах с высоким потенциалом мобильности, преимущественно мужчин экономически активного возраста [1, 2]. Медико-социологические исследования показали, что значительные колебания смертности от болезней системы кровообращения в конце XX столетия совпали с социальными и экономическими преобразованиями в нашей стране и были наиболее выраженными в экономически активном возрасте, в большей степени связанном как с этими преобразованиями, так и с пси-

хосоциальным стрессом [3, 4]. На Арктических территориях РФ в связи с активным развитием нефтегазодобывающего комплекса наиболее востребованным оказался экспедиционно-вахтовый метод организации труда, который предполагает рост интенсивности труда в период вахты, более продолжительную рабочую смену, уменьшение межсменного отдыха при отсутствии выходных дней и минимальном социальном и бытовом обеспечении [1, 5, 6]. Экспедиционно-вахтовый метод работы как плановое перемещение рабочей силы прочно утвердился в российской нефтяной промышленности десятилетия назад, он связан со следующим циклом «вахта–отдых»: перелет работников из мест постоянного проживания и отдыха к местам производства работ; работа с различными сменными режимами на вахте в течение

12–40 и более дней; обратный перелет к месту постоянного жительства; отдых, по времени измеримый с длительностью вахты [1].

В связи с этим особое значение приобретает изучение влияния такого режима работы на семейный статус в результате внедрения экспедиционно-вахтового метода в производство, начиная с восьмидесятых годов прошлого века (программа «Вахта») и до настоящего времени [7–10]. Связанное с семейным статусом отношение к здоровью, в частности, его самооценка у «вахтовиков» с увеличением стажа работы экспедиционно-вахтовым методом представляется надежным индикатором для формирования комплексной программы профилактики сердечно-сосудистых заболеваний на нефтегазовом производстве среди этой наиболее востребованной и многочисленной организованной популяции [11–14].

Цель исследования – определение семейного статуса мужчин, занятых экспедиционно-вахтовой формой труда, ассоциаций семейного статуса с самооценкой здоровья в условиях работы на нефтегазодобывающем комплексе в Арктике.

Материал и методы

Объектом исследования явились две «случайные» репрезентативные выборки, сформированные из мужчин 25–54 лет, занятых экспедиционно-вахтовой формой труда на промышленных предприятиях АО «ЕВРАКОР», имеющих разветвленную сеть строительства нефтепроводов в Арктической зоне Западной Сибири, и ООО «Газпром добыча Уренгой» (ГДУ); для формирования выборки применялась общепринятая методика «случайных чисел», реализованная в компьютерном варианте, в нее вошли по 750 мужчин, отклик составил 82,4 и 82,8 % соответственно; стаж работы экспедиционно-вахтовым методом в условиях Арктики оценивали по трем градациям: 3 года и менее, 4–9 лет, 10 лет и более (табл. 1). Каждому из обследуемых для самозаполнения была предоставлена стандартная анкета WHO MONICA-MOPSY [15], все респонденты подтвердили информированное согласие на участие в анкетировании. Самооценку здоровья определяли посредством анализа утверждений из перечня фиксированных ответов стандартной анкеты WHO MONICA-MOPSY «Знание и отношение к своему здоровью».

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программного обеспечения SPSS Statistics V21.0 (IBM, США). Категориальные данные представлены в виде относительных частот объектов исследования (n , %). При оценке достоверности

различий между выборочными долями совокупности в двух группах применяли критерий χ^2 Пирсона, критический уровень значимости в исследовании принимался равным 0,05. Выполнена стандартизация по возрасту изучаемых параметров с применением прямого метода.

Результаты

Установлено, что доля семейных мужчин при работе в условиях Арктического региона в режиме экспедиционной вахты (предприятие ЕВРАКОР) статистически значимо меньше, чем среди «вахтовиков» ГДУ, независимо от возраста, стажа работы и в целом по стандартизованному по возрасту показателю (табл. 2). Если среди работающих на предприятии ЕВРАКОР и имеющих спутницу жизни статистически значимых различий в возрастном диапазоне выявлено не было, то среди работников ГДУ при переходе от возрастной категории 25–34 лет к категории 35–44 лет выявлен статистически значимый рост доли семейных «вахтовиков». При увеличении стажа работы экспедиционной вахтой среди работников ГДУ установлен последовательный рост доли семейных мужчин – при увеличении стажа от трех лет до 4–9 лет и далее, от 4–9 лет до 10 и более лет, тогда как среди работников ЕВРАКОР статистически значимый рост доли «вахтовиков», имеющих спутницу жизни, определялся только в диапазоне увеличения стажа от минимального до 4–9 лет (см. табл. 2). При анализе самооценки здоровья выявлены статистически значимые различия в группах с наличием и отсутствием спутницы жизни при стаже работы экспедиционной вахтой 4–9 и 10 лет и более в условиях Арктического региона (на предприятии ЕВРАКОР) (табл. 3); наиболее низкая самооценка имела место при отсутствии

Таблица 1. Распределение обследованных работников ЕВРАКОР и ГДУ по возрасту и стажу работы экспедиционной вахтой, n (%)

Table 1. Distribution of surveyed employees of EURACORE and Gazprom Dobycha Urengoy by age and by length of service on expeditionary shift, n (%)

Показатель	ЕВРАКОР	ГДУ
Возраст, лет		
25–34	214 (34,6)	216 (34,8)
35–44	206 (33,3)	205 (33,0)
45–54	198 (32,0)	200 (32, 2)
Стаж работы		
3 года и менее	102 (16,5)	264 (42,5)
4–9 лет	330 (53,4)	254 (40,9)
10 лет и более	186 (30,1)	103 (16,6)
Всего	618 (100,0)	621 (100,0)

Таблица 2. Доля мужчин, занятых экспедиционно-вахтовой формой труда на промышленных предприятиях ГДУ и ЕВРАКОР, имеющих спутницу жизни, %

Table 2. The share of men employed in expeditionary and shift work at industrial enterprises of Gazprom Dobycha Urengoy and EURACORE who have a life partner, %

Показатель	Есть спутница жизни		p
	ГДУ	ЕВРАКОР	
Возраст, лет			
25–34	69,4	42,5	< 0,001
35–44	93,7**	34,5	< 0,001
45–54	94,5	42,4	< 0,001
Стаж работы			
3 года и менее	78,4	21,6	< 0,001
4–9 лет	89,0*	43,3*	< 0,001
10 лет и более	95,1**	43,5	< 0,001
Всего	85,5	39,8	< 0,001

Примечание. Обозначены статистически значимые отличия от соответствующих показателей лиц 25–34 лет или со стажем работы 3 года и менее: * – при $p < 0,01$, ** – при $p < 0,001$.

спутницы. Так, «вахтовики» со стажем работы 10 лет и более, имеющие спутницу, чаще выбирали ответ «совершенно здоров» и реже – ответ «не совсем здоров». Увеличение числа интервьюируемых с ответом «здоровье хорошее» наблюдалось при наличии спутницы жизни относительно лиц с отсутствием таковой при стаже работы экспедиционной вахтой 4–9 лет. В этой же группе ответ «здоров» встречался существенно реже.

Обсуждение

Не вызывает сомнения, что негативные тенденции изменения параметров семейного статуса среди работников нефтегазодобывающей отрасли

Арктического региона, занятых экспедиционно-вахтовой формой труда, крайне неблагоприятны как в социальном плане, так и в отношении воздействия фактора наличия семьи на сердечно-сосудистые риски для «вахтовиков». Так, анализ проспективного исследования, проведенного среди мужчин Швеции с целью изучения семейного статуса на уровень смертности населения, показал, что его повышение имеет место в группе разведенных или неженатых [16]. Подобные результаты получены и в другой работе, где дана оценки влияния семейного статуса на смертность мужского населения среднего возраста в городах Англии, Уэльса и Шотландии: относительный риск смерти у одиноко живущих оказался в полтора раза выше, чем у семейных, даже после учета поведенческих факторов риска (избыточной массы тела и курения) [17].

Что касается отсутствия статистически значимых различий между возрастными группами в отношении однонаправленной динамики к росту числа одиноких мужчин среди «вахтовиков», вероятно, это является закономерным. Так, в период проведения первого скрининга (1987–1988 гг.) на территориях освоения нефтегазодобычи бывшего СССР проводилась крупномасштабная научно-исследовательская программа «Вахта», которая включала в себя исследования функциональных и прикладных медико-биологических и социально-гигиенических характеристик новых методов освоения Арктической зоны [8]. В рамках программы «Вахта» в том числе изучались социальные аспекты личностных отношений в семье с ориентацией на сокращение срока вахты или увеличение периодического отдыха. В настоящее время, по данным скрининга 2021–2022 гг., нивелируются результаты программы «Вахта», где большое количество исследований было связано с определением оптимальных для человека продолжительности вахты и отдыха, а сроки пре-

Таблица 3. Ассоциации семейного статуса и самооценки здоровья среди лиц, занятых экспедиционно-вахтовой формой труда на промышленном предприятии ЕВРАКОР, в зависимости от стажа работы в условиях Арктики, %

Table 3. Associations of marital status and self-assessment of health among persons engaged in expeditionary shift work at the EURACORE industrial enterprise, depending on the length of service in Arctic conditions, %

Стаж работы	Совершенно здоров		p	Здоровье хорошее		p	Здоров		p	Не совсем здоров		p
	Да	Нет		Да	Нет		Да	Нет		Да	Нет	
3 года и менее	9,1	15,0	> 0,05	45,5	28,8	> 0,05	31,8	47,4	> 0,05	9,1	8,8	> 0,05
4–9 лет	9,1	4,3	> 0,05	19,6	11,2	0,0345	17,5	29,4	0,0122	51,0	53,5	> 0,05
10 лет и более	22,2	4,8	0,0003	18,5	16,2	> 0,05	49,5	22,9	< 0,001	8,6	48,5	< 0,001

Примечание. «Да» и «Нет» – наличие или отсутствие спутницы жизни.

бывания на вахте удлиняются вплоть до полугодя и значительно варьируют в зависимости от производственной необходимости. Следовательно, обоснованным является тот факт, что такой важный аспект жизни «вахтовика», как семейное положение, является наиболее уязвимым во всех возрастных категориях.

Причин обнаруженной нами тенденции роста количества одиноких мужчин в нынешнем веке относительно предыдущего, который, по данным анализа настоящего исследования, не зависел от стажа работы экспедиционной вахтой, несколько. С одной стороны, этот процесс идет в соответствии с мировыми тенденциями, обусловленными прежде всего повсеместным налаживанием контактов в интернет-пространстве и тем самым разрывом прежних, физических. Причем при работе экспедиционно-вахтовым методом такой разрыв, усугубляемый вынужденными побочными явлениями, связанными с постоянным и длительным отрывом от семьи, и в то же время с широкими возможностями для большого количества временных связей, представляется обоснованным. По мнению других авторов, изучающих вопросы мобильного труда и его воздействия на семью, вахтовая работа является своего рода положительным явлением для укрепления семьи, поскольку дает возможность не только много путешествовать и, тем самым, регулярно отдыхать от семейных обязанностей, но и ощущать новизну отношений в браке [5]. Вместе с тем эта точка зрения, безусловно, остается дискуссионной и чаще всего опровергается большинством исследователей [2, 7, 10, 18].

Разные пропорции числа «вахтовиков» в стажевых группах предположительно связаны как с более жестким медицинским отбором, так и с более квалифицированной медицинской помощью в вахтовых поселках в настоящий период времени, когда значительно меньше «вахтовиков» допускается к работе на нефтегазодобывающем комплексе, и в то же время пропорционально большее их число остается работать в условиях Арктики более десяти лет.

Самооценка здоровья признана индикатором образа жизни, устанавливающим интерпретацию поведенческих факторов риска и заинтересованность населения в профилактических мероприятиях на популяционном уровне. Обоснованность использования самооценки здоровья в качестве значимого показателя ее ассоциации с распространенностью поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и социальным градиентом, в том числе с семейным статусом, не вызывает сомнений [19, 20]. Анализ влияния семейного статуса на самооценку здоровья у

«вахтовиков» показал ее существенное снижение при отсутствии спутницы жизни. В то же время результаты настоящего исследования продемонстрировали и влияние экспедиционной вахты, преимущественно с длительным ее стажем более трех лет, на самооценку здоровья как при наличии, так и при отсутствии спутницы жизни. Вероятно, такие данные закономерны, поскольку брак – это один из самых мощных защитных механизмов социальной поддержки.

Продemonстрировано снижение кардиоваскулярной смерти среди мужчин, состоящих в браке [20, 21]. Результаты настоящего исследования сопоставимы с данными, полученными нами ранее среди мужчин трудоспособного возраста г. Тюмени, касающимися зависимости поведенческих характеристик от социальной поддержки, когда одинокие мужчины преимущественно неодобрительно отзывались о пользе профилактической проверки своего здоровья [14]. В то же время за рамками работы остаются проблемы мужской фертильности, которую, безусловно, можно рассматривать как одну из основных причин отказа от семейных отношений и, вероятно, одну из составляющих категории «не совсем здоров». Немаловажную роль в проблемах мужской фертильности могут играть весьма выраженные стрессовые факторы и то, как на них влияет не только своеобразный образ жизни «вахтовика» [7, 10, 18], но и, как предполагает свободнорадикальная теория бесплодия, гиперпродукция активных форм кислорода, связанная с ухудшением состояния окружающей среды в условиях Арктики [22]. Исходя из данных, полученных ранее на тюменской мужской популяции, и в соответствии с результатами настоящего исследования, можно предполагать, что факторы здорового образа жизни включают в себя и поведенческие характеристики, и субъективно-объективный показатель здоровья населения.

Заключение

Среди мужчин, занятых экспедиционно-вахтовой формой труда в условиях Арктики, при отсутствии спутницы жизни при работе более трех лет установлена наиболее низкая самооценка здоровья. Результаты исследования свидетельствуют о необходимости интенсификации превентивных и социальных программ, направленных на стимулирование и укрепление роли семьи среди мужчин экономически активного возраста, преимущественно после трех лет работы экспедиционно-вахтовым методом в Арктической зоне России.

Список литературы

1. Силин А.Н., Юдашкин В.А. Вахтовый труд как социальный феномен: место в пространственном развитии регионов и проблемы нормативно-правового регулирования. *Вестн. Тюм. гос. ун-та. Соц.-эконом. и правовые исследования*. 2020;6(4):95–109. doi: 10.21684/2411-7897-2020-6-4-95-109
2. Маркин В.В., Силин А.Н. Человеческий капитал регионов российской Арктики: социологические очерки. Ред. В.А. Ильина. Вологда: ВолНЦ РАН, 2021. 340 с.
3. Гафаров В.В., Громова Е.А., Максимов В.Н., Гафарова А.В. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний: роль психосоциального стресса. Новосибирск: Наука, 2020. 168 с.
4. Акимов Е.В., Гафаров В.В., Кузнецов В.А. Пятилетняя динамика основных факторов риска развития ишемической болезни сердца среди неорганизованного населения Тюмени. *Терапевт. арх*. 2005;77(9):31–35.
5. Саксингер Г., Эфнер Э., Шакирова Э., Иванова М., Яковлев М., Гареев Э. «Я готов!»: новое поколение мобильных кадров в российской нефтегазовой промышленности. *Сибирские исторические исследования*. 2014;(3):73–103.
6. Гакова Е.И., Гакова А.А., Бессонова М.И., Каюмова М.М., Акимов А.М., Петелина Т.И. Основные факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин, работающих вахтовым методом на Крайнем Севере. *Профилат. мед*. 2022;25(11):65–71. doi: 10.17116/profmed202251161
7. Акимов А.М. Некоторые факторы хронического социального стресса у мужчин, занятых экспедиционно-вахтовой формой труда на арктических территориях Тюменского региона (пилотное исследование). *Сиб. науч. мед. ж.* 2023;43(3):104–112. doi: 10.18699/SSMJ20230313
8. Кривошеков С.Г., Охотников С.В. Производственная миграция и здоровье человека на Севере. Новосибирск: СО РАМН, 2000. 118 с.
9. Акимов А.М., Каюмова М.М., Акимов М.Ю., Кузнецов В.А. Стресс в семье в открытой городской популяции, гендерные различия. *Сиб. науч. мед. ж.* 2018;38(4):127–129. doi: 10.15372/SSMJ20180417
10. Каюмова М.М., Акимов А.М., Бессонова М.И., Гафаров В.В., Лебедев Е.В., Гакова Е.И., Акимов Е.В. Ассоциации стресса в семье, параметров отношения к здоровью и его самооценка у работающих экспедиционно-вахтовым методом в Арктике. *Профилат. мед*. 2023;26(10):49–54. doi: 10.17116/profmed20232610149
11. Масленникова Г.Я., Оганов Р.Г. Выбор оптимальных подходов к профилактике неинфекционных заболеваний в рамках международного сотрудничества. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*. 2018;17(1):4–9. doi: 10.15829/1728-8800-2018-1-4-9
12. Cho Y., Lim T.H., Kang H., Lee Yo., Lee H., Kim H. Socioeconomic status and depression as combined risk factors for acute myocardial infarction and stroke: A population-based study of 2.7 million Korean adults. *J. Psychosom. Res.* 2019;121:14–23. doi: 10.1016/j.jpsychores.2019.01.016
13. US Preventive Services Task Force; Curry S.J., Krist A.H., Owens D.K., Barry M.J., Caughey A.B., Davidson K.W., Doubeni C.A., Epling Jr J.W., Kemper A.R., Kubik M., ... Wong J.B. Risk assessment for cardiovascular disease with nontraditional risk factors: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2018;320(3):272–280. doi: 10.1001/jama.2018.8359
14. Акимов А.М., Каюмова М.М., Гафаров В.В., Кузнецов В.А. Отношение к своему здоровью и стресс в семье в открытой городской популяции: распространенность, взаимосвязи. *Сиб. мед. ж. (Томск)*. 2018;33(4):148–153. doi: 10.29001/2073-8552-2018-33-4-148-153
15. MONICA Monograph and Multimedia Sourcebook. World's largest study of heart disease, stroke, risk factors, and population trends 1979–2002. Ed. H. Tunstall-Pedoe. Geneva: WHO, 2003. 264 p.
16. ВОЗ. Социальные условия и здоровье: убедительные факты, 2-й вып. Ред. R. Wilkinson, M. Marmot. Дания: WHO, 2003. 34 с.
17. Kessler R.C., Nurner J.B., House J.S. Effects of unemployment on health in a community survey: main, modifying and mediating effects. *J. Soc. Issues*. 1988;44:69–85. doi: 10.1111/J.1540-4560.1988.TB02092.X
18. Белоножко М.Л., Белоножко Л.Н., Барбаков О.М., Ишкина Е.Г. Роль социального здоровья населения в развитии Арктики. *Изв. вузов. Социол. Экон. Политика*. 2022;15(4):9–24. doi: 10.31660/1993-1824-2022-4-9-24
19. Акимов Е.В., Смазнов В.Ю., Каюмова М.М., Кузнецов В.А. Курение, риск сердечно-сосудистой смерти в мужской когорте и социальный градиент. *Профилат. забол. и укрепление здоровья*. 2007;10(3):23–27.
20. Rasiah R., Yusoff K., Mohammadreza A., Manicam R., Tumin M., Chandrasekaran S.K., Khademi Sh., Bakar N.A. Cardiovascular disease risk factors and socioeconomic variables in a nation undergoing epidemiologic transition. *BMC Public Health*. 2013;13(1):886. doi: 10.1186/1471-2458-13-886
21. Акимов А.М., Бессонова М.И., Гакова Е.И., Каюмова М.М., Гафаров В.В., Кузнецов В.А. Социальная поддержка и характер труда у мужчин трудоспособного возраста. *Врач*. 2019;30(1):84–86. doi: 10.29296/25877305-2019-01-18
22. Evans E.P.P., Scholten J.T.M., Mzyk A., Reyes-San-Martin C., Llumbet A.E., Hamoh T., Arts E.G.J.M., Schirhagl R., Cantineau A.E.P. Male subfertility and oxidative stress. *Redox Biol*. 2021;46:102071. doi: 10.1016/j.redox.2021.102071

References

1. Silin A.N., Yudashkin V.A. Shift labor as a social phenomenon: its place in regions' spatial development and the problems of the legal regulation. *Vestnik Tyumenskogo gosudarstvennogo universiteta. Sotsial'no-ekonomicheskiye i pravovyye issledovaniya = Bulletin of the Tyumen State University. Socio-economic and legal research*. 2020;6(4):95–109. [In Russian]. doi: 10.21684/2411-7897-2020-6-4-95-109
2. Markin V.V., Silin A.N. Human capital of the regions of the Russian Arctic: sociological essays. Ed. V.A. Ilyin. Vologda, 2021. 340 p. [In Russian].
3. Gafarov V.V., Gromova E.A., Maksimov V.N., Gafarova A.V. Epidemiology of cardiovascular diseases: the role of psychosocial stress. Novosibirsk: Nauka, 2020. 168 p. [In Russian].
4. Akimova E.V., Gafarov V.V., Kuznetsov V.A. Five-year trends in main risk factors of coronary heart disease among open population of Tyumen. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2005;77(9)::31–35. [In Russian].
5. Saksinger G., Efner E., Shakirova E., Ivanova M., Yakovlev M., Gareev E. «I am ready!»: The next generation of mobile professionals in the Russian oil and gas industry. *Sibirskiy istoricheskiye issledovaniya = Siberian Historical Research*. 2014;(3):73–103. [In Russian].
6. Gakova E.I., Gakova A.A., Bessonova M.I., Kayumova M.M., Akimov A.M., Petelina T.I. Primary risk factors for cardiovascular diseases in men working on a rotational basis in the Far North. *Profilakticheskaya meditsina = The Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health*. 2022;25(11):61–67. [In Russian]. doi: 10.17116/profmed2022511161
7. Akimov A.M. Some factors of chronic social stress in male expeditionary-workers in the Arctic territories of the Tyumen region (pilot study). *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2023;43(3):104–112. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230313
8. Krivoshechekov S.G., Okhotnikov S.V. Industrial migration and human health in the North. Novosibirsk, 2000. 118 p. [In Russian].
9. Akimov A.M., Kayumova M.M., Akimov M.Yu., Kuznetsov V.A. Stress in the family in the open urban population, gender differences. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2018; 38(4):127–129. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20180417
10. Kayumova M.M., Akimov A.M., Bessonova M.I., Gafarov V.V., Lebedev E.V., Gakova E.I., Akimova E.V. Associations of stress in family, parameters of health attitude and self-rating in expeditionary rotation schedule workers of the Arctic region. *Profilakticheskaya meditsina = The Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health*. 2023;26(10):49–54. [In Russian]. doi:10.17116/profmed20232610149
11. Maslennikova G.Ya., Oganov R.G. Selection of optimal approaches to prevention of non-communicable diseases in international partnership circumstances. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(1):4–9. [In Russian]. doi: 10.15829/1728-8800-2018-1-4-9
12. Cho Y., Lim T.H., Kang H., Lee Yo., Lee H., Kim H. Socioeconomic status and depression as combined risk factors for acute myocardial infarction and stroke: A population-based study of 2.7 million Korean adults. *J. Psychosom. Res.* 2019;121:14–23. doi: 10.1016/j.jpsychores.2019.01.016
13. US Preventive Services Task Force; Curry S.J., Krist A.H., Owens D.K., Barry M.J., Caughey A.B., Davidson K.W., Doubeni C.A., Epling Jr J.W., Kemper A.R., Kubik M., ... Wong J.B. Risk assessment for cardiovascular disease with nontraditional risk factors: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2018;320(3):272–280. doi: 10.1001/jama.2018.8359
14. Akimov A.M., Kayumova M.M., Gafarov V.V., Kuznetsov V.A. Attitude to prevention of heart diseases and stress in the family in the open city population: prevalence and interrelations. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Tomsk) = Siberian Medical Journal (Tomsk)*. 2018;33(4):148–153. [In Russian]. doi:10.29001/2073-8552-2018-33-4-148-153
15. MONICA Monograph and Multimedia Sourcebook. World's largest study of heart disease, stroke, risk factors, and population trends 1979–2002. Ed. H. Tunstall-Pedoe. Geneva: WHO, 2003. 264 p.
16. WHO. Social determinants of health: the solid facts. 2nd ed. Eds. R. Wilkinson, M. Marmot. Denmark: WHO, 2003. 34 p. [In Russian].
17. Kessler R.C., Nurner J.B., House J.S. Effects of unemployment on health in a community survey: main, modifying and mediating effects. *J. Soc. Issues*. 1988;44:69–85. doi: 10.1111/J.1540-4560.1988.TB02092.X
18. Belonozhko M.L., Belonozhko L.N., Barbakov O.M., Ishkina E.G. The role of social health of the population in the development of the Arctic. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Sotsiologiya. Ekonomika. Politika = Proceedings of Higher Educational Institutions. Sociology. Economics. Politics*. 2022;15(4):9–24. [In Russian]. doi: 10.31660/1993-1824-2022-4-9-24
19. Akimova E.V., Smaznov V.Yu., Kayumova M.M., Kuznetsov V.A. Smoking, a risk of cardiovascular death in a male cohort, and a social gradient. *Profilaktika zabolevaniy i ukrepleniye zdorov'ya = Disease Prevention and Health Promotion*. 2007;10(3):23–27. [In Russian].
20. Rasiah R., Yusoff K., Mohammadreza A., Manicam R., Tumin M., Chandrasekaran S.K., Khademi Sh., Bakar N.A. Cardiovascular disease risk factors and socioeconomic variables in a nation undergoing epidemi-

ologic transition. *BMC Public Health*. 2013;13(1):886. doi: 10.1186/1471-2458-13-886

21. Akimov A.M., Bessonova M.I., Gakova E.I., Kayumova M.M., Gafarov V.V., Kuznetsov V.A. Social support and the nature of work in able-bodied men. *Vrach = Doctor*. 2019;30(1):84–86. [In Russian]. doi: 10.29296/25877305-2019-01-18

22. Evans E.P.P., Scholten J.T.M., Mzyk A., Reyes-San-Martin C., Llumbet A.E., Hamoh T., Arts E.G.J.M., Schirhagl R., Cantineau A.E.P. Male subfertility and oxidative stress. *Redox Biol*. 2021;46:102071. doi: 10.1016/j.redox.2021.102071

Сведения об авторах:

Каюмова Марина Михайловна, к.м.н., ORCID: 0000-0001-5326-119X, e-mail: kayumova@infarkta.net
Гафаров Валерий Васильевич, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-5701-7856, e-mail: valery.gafarov@gmail.com
Бессонова Марина Игоревна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-2686-3715, e-mail: bessonova@infarkta.net
Акимов Александр Михайлович, к.соц.н., ORCID: 0000-0001-5152-8460, e-mail: akimovam@infarkta.net
Лебедев Егор Викторович, ORCID: 0000-0001-6222-0445, e-mail: lebedev@infarkta.net
Новосёлов Антон Владиславович, ORCID: 0000-0003-4101-6079, e-mail: novoselov@infarkta.net
Гакова Екатерина Ивановна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-0255-697X, e-mail: gakova@infarkta.net
Акимова Екатерина Викторовна, д.м.н., ORCID: 0000-0002-9961-5616, e-mail: akimovaev@infarkta.net

Information about the authors:

Marina M. Kayumova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-5326-119X, e-mail: kayumova@infarkta.net
Valery V. Gafarov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-5701-7856, e-mail: valery.gafarov@gmail.com
Marina I. Bessonova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-2686-3715, e-mail: bessonova@infarkta.net
Alexandr M. Akimov, candidate of sociological sciences, ORCID: 0000-0001-5152-8460, e-mail: akimovam@infarkta.net
Egor V. Lebedev, ORCID: 0000-0001-6222-0445, e-mail: lebedev@infarkta.net
Anton V. Novoselov, ORCID: 0000-0003-4101-6079, e-mail: novoselov@infarkta.net
Ekaterina I. Gakova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-0255-697X, e-mail: gakova@infarkta.net
Ekaterina V. Akimova, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-9961-5616, e-mail: akimovaev@infarkta.net

Поступила в редакцию 23.09.2024

После доработки 13.01.2025

После повторной доработки 28.01.2025

Принята к публикации 30.01.2025

Received 23.09.2024

Revision received 13.01.2025

Second revision received 28.01.2025

Accepted 30.01.2025

Особенности жесткости артерий у детей дошкольного возраста

А.Е. Носов, О.Ю. Устинова

Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения Роспотребнадзора
614045, г. Пермь, ул. Монастырская, 82

Резюме

Прогностическая значимость жесткости артериальной системы у детей в настоящее время активно изучается. Цель исследования – выявить особенности артериальной жесткости и разработать критерии повышенной и пониженной (супернормальной) жесткости артерий у детей дошкольного возраста. **Материал и методы.** Обследованы 24 ребенка дошкольного возраста (10 мальчиков и 14 девочек) в возрасте $62,3 \pm 11,5$ мес. Каротидно-фemorальную скорость пульсовой волны (кфСПВ) определяли методом сфигмографии (кфСПВс) и с использованием доплерометрии (кфСПВд). За время распространения пульсовой волны (t) принимали разность между временем от вершины зубца R на ЭКГ до начала доплеровского сигнала на общей бедренной артерии и временем от вершины зубца R до начала доплеровского сигнала на общей сонной артерии. Длину артериального русла (L) измеряли рулеткой между точками локации сигнала и умножали на 0,8. **Результаты.** Значения кфСПВс и кфСПВд составили 4,40 [4,10; 4,60] м/с (медиана [нижний квартиль; верхний квартиль]) и 4,03 [3,81; 4,23] м/с соответственно ($p = 0,015$). Установлена прямая корреляция между кфСПВс и кфСПВд ($r = 0,536$; $p = 0,008$). Оба показателя прямо связаны с уровнем диастолического артериального давления. Определены границы референсных интервалов повышенной и пониженной жесткости артерий в данной возрастной группе (более 4,89 м/с по кфСПВс и более 4,88 м/с по кфСПВд). **Заключение.** Сфигмографический и доплерографический методы регистрации показывают сопоставимые значения кфСПВ и могут использоваться для оценки артериальной жесткости у детей дошкольного возраста.

Ключевые слова: дети дошкольного возраста, артериальная жесткость, сфигмография, доплерография, скорость пульсовой волны.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Носов А.Е., e-mail: nosov@fcrisk.ru

Для цитирования. Носов А.Е., Устинова О.Ю. Особенности жесткости артерий у детей дошкольного возраста. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(2):192–197. doi: 10.18699/SSMJ20250222

Features of arterial stiffness in preschool children

A.E. Nosov, O.Yu. Ustinova

Federal Scientific Center for Medical and Preventive Technologies for Public Health Risk Management of Rosпотребнадзор
614045, Perm, Monastyrskaya st., 82

Abstract

The prognostic significance of arterial stiffness in children is currently being actively studied. The aim of the study was to identify the characteristics of arterial stiffness and develop criteria for increased and decreased (supernormal) arterial stiffness in preschool children. **Material and methods.** Twenty-four preschool children (10 boys and 14 girls) aged 62.3 ± 11.5 months were examined. Carotid-femoral pulse wave velocity (cfPWV) was determined by sphygmography (cfPWVs) and using Doppler ultrasound (cfPWVd). The difference between the time from the apex of the R wave on the ECG to the onset of the Doppler signal on the common femoral artery and the time from the apex of the R wave to the onset of the Doppler signal on the common carotid artery was taken as the pulse wave propagation time (t). The length of the arterial bed (L) was measured with a tape measure between the signal location points and multiplied by 0.8. **Results.** The values of cfPWVs and cfPWVd were 4.40 [4.10; 4.60] (median [lower quartile; upper quartile])

and 4.03 [3.81; 4.23] m/s, respectively ($p = 0.015$). The direct correlation between cfPWVs and cfPWVd ($r = 0.536$; $p = 0.008$) was established. Both indicators are directly related to the level of diastolic blood pressure. The boundaries of reference intervals for increased and decreased arterial stiffness in this age group were determined (more than 4.89 m/s for cfPWVs and more than 4.88 m/s for cfPWVd). **Conclusions.** Sphygmographic and Doppler ultrasound methods of registration show comparable values of cfPWV and can be used to assess arterial stiffness in preschool children.

Key words: preschool children, arterial stiffness, sphygmography, Doppler ultrasound, pulse wave velocity.

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

Correspondence author. Nosov A.E., e-mail: nosov@ferisk.ru

Citation. Nosov A.E., Ustinova O.Yu. Features of arterial stiffness in preschool children. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(2):192–197. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250222

Введение

Проблема изучения прогностической значимости повышенной жесткости артериальной системы сохраняет свою актуальность до настоящего времени [1–3]. Артериальную жесткость (АЖ) принято рассматривать как результирующий показатель при воздействии на сосудистую стенку множества традиционных факторов риска, при этом основным критерием АЖ, вошедшим в клинические рекомендации, является каротидно-феморальная скорость пульсовой волны (кфСПВ) [4, 5]. В связи с этим приобретает актуальность концепция раннего сосудистого старения (early vascular aging, EVA), которая определяется как увеличение АЖ относительно референсного уровня для соответствующего возраста и пола и ассоциируется с повышенным сердечно-сосудистым риском [6–8]. В противоположность EVA описывается феномен замедленного старения сосудов (supernormal vascular aging, SUPERNOVA). Понимание механизмов этого явления поможет улучшить прогноз сердечно-сосудистых событий [9]. Проблеме оценки АЖ у детей уделяется все больше внимания, появляются данные о ее диагностической и прогностической значимости при ряде патологических состояний [10]. В то же время данные об АЖ и ее детерминантах у детей дошкольного возраста немногочисленны.

Цель исследования – выявить особенности АЖ и разработать критерии повышенной и пониженной (супернормальной) АЖ у детей дошкольного возраста.

Материал и методы

В поперечном исследовании обследованы 24 ребенка (10 мальчиков и 14 девочек) в возрасте от 3 лет и 8 месяцев до 6 лет и 10 месяцев ($62,3 \pm 11,5$ мес.). Их рост составил $112,8 \pm 7,9$ см, масса тела – $19,3 \pm 2,9$ кг, индекс массы тела (ИМТ) –

$15,1 \pm 1,3$ кг/м². Критерии включения: возраст от 3 до 7 лет, критерии исключения: индекс массы тела больше или меньше 2Z, наличие порока сердца, хронических заболеваний почек, сахарного диабета, системных заболеваний соединительной ткани в анамнезе.

Сфигмография выполнялась на сфигмографе BPLab angio (ООО «Петр Телегин», Россия). Исследование проводилось лежа на спине с расслабленными конечностями, использовались четыре манжеты 16–24 см на плечи и голени. В автоматическом режиме определялись систолическое (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД), частота сердечных сокращений (ЧСС), рассчитывалась кфСПВ (кфСПВс). Пульсовое артериальное давление (ПАД) рассчитывалось по формуле: $ПАД = САД - ДАД$.

Допплерометрическое исследование кфСПВ (кфСПВд) проводилось с использованием ультразвукового сканера Vivid IQ (GE HealthCare, США) и линейного датчика 12L–RS (4–13 МГц). Регистрировались доплеровские сигналы с общей сонной и общей бедренной артерии с синхронизацией с электрокардиографическим каналом. За время распространения пульсовой волны (t) принимали разность между временем от вершины зубца R на ЭКГ до начала доплеровского сигнала на общей бедренной артерии и временем от вершины зубца R до начала доплеровского сигнала на общей сонной артерии. Каждый временной интервал измерялся 5 раз с расчетом среднего арифметического значения. Длину артериального русла (L) определяли с помощью гибкой рулетки как расстояние между точками локализации доплеровского сигнала (за точку локализации принимали середину от длины линейного датчика), величину кфСПВд рассчитывали по формуле:

$$\text{кфСПВд} = (L \times 0,8) / t [11].$$

Статистическая обработка проводилась с помощью программы SPSS v.23. Нормальность рас-

пределения для возраста и антропометрических данных оценивали по тесту Шапиро – Уилка, данные представлены в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Распределение переменной кфСПВ отличалось от нормального, значения представлены в виде медианы и границ интерквартильного размаха ($Me [Q1; Q3]$), для оценки различий использовали критерий Манна – Уитни. При анализе связи количественных признаков использовали корреляцию Спирмена и линейную однофакторную регрессию. Референсные границы распределения кфСПВ в исследованной когорте определяли путем расчета 5-го (P5) и 95-го перцентиля (P95): при значениях меньше P5 и больше P95 АЖ считали соответственно супернормальной или повышенной [7, 9]. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Исследование одобрено этическим комитетом ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» (протокол № 1 от 06.02.2020). Получено информированное добровольное согласие законных представителей детей.

Результаты

Величина кфСПВс у мальчиков и девочек составила 4,45 [4,10; 4,68] и 4,40 [4,20; 4,50] м/с соответственно ($p = 0,738$), кфСПВд – 4,14 [3,86; 4,28] и 3,95 [3,81; 4,15] м/с соответственно ($p = 0,403$). Учитывая, что гендерных различий по кфСПВ не выявлено по обоим методам исследо-

вания, далее все расчеты производили без разделения по полу. Значение кфСПВ, полученное путем сфигмометрии статистически значимо выше такового, установленного на основании доплеровского исследования – 4,40 [4,10; 4,60] и 4,03 [3,81; 4,23] м/с соответственно ($p = 0,039$).

Выявлена прямая корреляция между кфСПВс и кфСПВд ($r = 0,536$; $p = 0,008$). Результаты линейного регрессионного анализа зависимости кфСПВс и кфСПВд от возраста, антропометрических характеристик и АД показали, что оба параметра статистически значимо прямо связаны с уровнем ДАД (таблица). Кроме того, установлена прямая связь кфСПВс с ростом детей. Ассоциаций с возрастом, весом, ИМТ, САД и ПАД не выявлено.

Значения интервалов для градации повышенной и пониженной АЖ были следующими: P5, P5–P25, P25–P75, P75–P95 и P95 для кфСПВс – 3,71, 3,71–4,10, 4,10–4,60, 4,60–4,89, 4,89 м/с соответственно, для кфСПВд – 3,69, 3,69–3,81, 3,81–4,23, 4,23–4,88, 4,88 м/с соответственно.

Обсуждение

В популяции лиц старше 18 лет достаточно четко определена прогностическая значимость АЖ и влияющие на нее факторы. Увеличение АЖ ассоциируется с наличием артериальной гипертензии, сахарного диабета, курения, дислипидемии, хронической болезни почек и, соответственно, с ухудшением прогноза в отношении развития сердечно-сосудистых событий и смертности [5,

Связь кфСПВ с возрастом, антропометрическими данными и АД

Association of cfPWV with age, anthropometric data and blood pressure

Регрессионная модель	R^2	SEE	F	e	B (95 % ДИ)	p
кфСПВс – возраст	0,095	0,39	2,22	3,61	0,012 [–0,005; 0,028]	0,151
кфСПВс – рост	0,178	0,38	4,54	1,77	0,023 [0,001; 0,045]	0,045
кфСПВс – масса тела	0,033	0,41	0,73	3,82	0,026 [–0,038; 0,091]	0,404
кфСПВс – ИМТ	0,064	0,40	1,42	5,24	–0,059 [–0,162; 0,044]	0,244
кфСПВс – САД	0,017	0,41	0,37	3,89	0,004 [–0,010; 0,019]	0,549
кфСПВс – ДАД	0,430	0,31	15,9	2,02	0,037 [0,018; 0,056]	0,001
кфСПВс – ПАД	0,079	0,39	1,79	4,77	–0,10 [–0,027; 0,006]	0,194
кфСПВд – возраст	<0,0001	0,39	0,004	4,13	0 [–0,15; 0,15]	0,950
кфСПВд – рост	0,001	0,39	0,031	4,30	–0,002 [–0,023; 0,02]	0,862
кфСПВд – масса тела	<0,0001	0,39	0,01	4,05	0,003 [–0,055; 0,061]	0,923
кфСПВд – ИМТ	0,004	0,39	0,082	3,89	0,014 [–0,085; 0,113]	0,777
кфСПВд – САД	0,117	0,37	2,77	2,98	0,011 [–0,003; 0,024]	0,110
кфСПВд – ДАД	0,303	0,33	9,15	2,24	0,029 [0,009; 0,05]	0,006
кфСПВд – ПАД	0,001	0,39	0,015	4,05	0,001 [–0,015; 0,015]	0,902

Примечание. R^2 – коэффициент детерминации; SEE – стандартная ошибка оценки; F – критерий Фишера; e – константа; B – коэффициент регрессионного уравнения; 95 % ДИ – 95%-й доверительный интервал.

12]. Для диагностики повышения АЖ рекомендованным к клиническому применению в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации сердца и группы Российских экспертов по ее оценке в клинической практике является метод определения кфСПВ (класс рекомендаций I, уровень доказательности А), который также указан в Российских клинических рекомендациях [5]. В то же время аппаратура для измерения кфСПВ, с помощью которой и были получены основные эпидемиологические данные для оценки ее клинической роли, преимущественно зарубежного производства и мало доступна организациям практического здравоохранения в России. В последние годы появляются отечественные приборы (сфигмографы), которые позволяют измерять кфСПВ (в основном не напрямую, а с помощью оценки передаточной функции от плечелодыжечной СПВ). В качестве альтернативы сфигмографии предложен способ определения кфСПВ доплерографическим методом, который предполагает прямое измерение данного показателя [11].

Вопросы диагностики, интерпретации и клинического использования АЖ у детей до настоящего времени недостаточно разработаны, в то же время новая концепция сосудистого старения EVA может обозначить особенности ранних сосудистых изменений у детей дошкольного возраста, когда только начинают формироваться процессы атеросклероза и атеросклероза [13]. В целом у детей используются те же методы определения СПВ, что и у взрослых, при этом больших эпидемиологических исследований по данной проблеме немного. G.S. Reusz et al., обследовав 1008 здоровых детей и подростков от 6 до 20 лет, показали, что СПВ у мальчиков прогрессивно увеличивается с возрастом от $4,348 \pm 0,127$ до $5,713 \pm 0,149$ м/с, а у девочек – от $4,269 \pm 0,123$ до $5,685 \pm 0,140$ м/с. Авторы привели центильное распределение СПВ по полу, возрасту и весу, выявили статистически значимую корреляцию между СПВ и возрастом, ростом, массой тела, САД, ДАД и средним АД, а также предложена формула расчета идеальной СПВ у здорового ребенка [14]:

$$\text{СПВ} = 0,049 \times \text{возраст} + 0,008 \times \text{рост} + 0,024 \times \text{среднее АД} + 1,129.$$

D.C. Fischer et al. представили сходное исследование, где получили значения кфСПВ у детей и подростков от 6 до 18 лет, которые составили в младшей возрастной группе у мальчиков $4,086 \pm 0,084$ м/с, у девочек $4,041 \pm 0,084$ м/с, а в старшей возрастной группе – $5,424 \pm 0,089$ и $4,841 \pm 0,098$ м/с соответственно [15]. D. Thurn et al., обследовав 1003 здоровых детей в возрасте 6–18 лет ($11,6 \pm 3$ года), получили значение СПВ

от $4,3 \pm 0,4$ м/с в группе 6–9 лет до $5,3 \pm 0,5$ м/с в группе 15–18 лет и выявили гендерные различия начиная с возраста 9 лет (со статистически значимым преобладанием у мальчиков) [16].

Влияние антропометрических и метаболических факторов риска на СПВ изучено в работе M.S. Mihuta et al. у 60 детей в возрасте от 6 до 18 лет. Авторы выявили статистически значимое повышение СПВ в группе детей с ожирением относительно лиц с нормальным весом ($4,7 \pm 0,45$ и $4,4 \pm 0,3$ м/с соответственно, $p < 0,01$), корреляцию СПВ с индексом массы тела, массой тела и ростом ($r = 0,59$, $r = 0,68$ и $r = 0,50$ при $p < 0,01$), но без гендерных различий по СПВ. Кроме того, авторами изучены связи метаболических показателей (липидный профиль, содержание глюкозы) и СПВ. У детей с нормальной массой тела выявлена только обратная корреляция между содержанием холестерина липопротеинов высокой плотности и СПВ ($r = 0,42$, $p = 0,03$), а при избыточном весе – прямая корреляция СПВ с уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности ($r = 0,4$, $p = 0,03$), триглицеридов ($r = 0,48$, $p < 0,01$), холестерина, не связанного с липопротеинами высокой плотности ($r = 0,38$, $p = 0,03$). В целом в данном исследовании в когорте лиц с нормальной массой тела младше 12 лет СПВ составила 4,2 м/с [17].

Критерии оценки раннего сосудистого старения (EVA) по значениям СПВ в настоящее время окончательно не регламентированы. Верхнюю референсную границу распределения предлагается определять разными способами: значение СПВ рекомендуется считать соответствующим EVA при превышении либо границы $+2SD$, либо P95 выборки, либо референсных значений, определенных при массовых обследованиях [7, 9].

В нашем исследовании на когорте детей в возрасте от 3 лет и 8 мес. до 6 лет и 10 мес. показано, что величина кфСПВ, рассчитанная путем сфигмометрии, на 0,37 м/с больше, чем при доплеровском исследовании, при этом между результатами данных методов расчета обнаружена статистически значимая корреляция. Установлена связь значений кфСПВ у детей с уровнем ДАД, но не с САД, ПАД и возрастом. Полученные в исследовании значения кфСПВ сопоставимы с данными литературы. Отсутствие корреляции с возрастом и большинством антропометрических параметров можно объяснить низкой вариабельностью кфСПВ в пределах данной возрастной группы, а заметный прирост АЖ следует ожидать у более старших детей. В настоящей работе определены границы референсных интервалов раннего сосудистого старения в данной возрастной группе (более 4,89 м/с по кфСПВс и более 4,88 м/с по

кфСПВд), которые могут быть использованы для дальнейшего динамического наблюдения за детьми с целью раннего выявления факторов сердечно-сосудистого риска. На основании результатов исследования считаем, что для определения АЖ у детей данного возраста возможно применение обоих методов расчета артериальной жесткости, так как расчетные референсные границы выборки позволяют одинаково эффективно выявлять у детей феномен EVA, а различия между медианами результатов, полученных при их использовании, не превышают 9 %.

Ограничение исследования

В исследование включены дети от 3 лет и 8 мес. до 6 лет и 10 мес., поэтому полученные результаты могут быть экстраполированы только на данную возрастную категорию.

Список литературы / References

1. Дружилова О.Ю., Дружилов М.А., Кузнецова Т.Ю. Прогностическое значение показателей артериальной жесткости при оценке кардиометаболического риска у пациентов с ожирением. *Рос. кардиол. ж.* 2018;23(5):15–20. doi: 10.15829/1560-4071-2018-5-15-20
2. Druzhilova O.Yu., Druzhilov M.A., Kuznetsova T.Yu. Predictive significance of arterial stiffness parameters in evaluation of cardiometabolic risk in obesity patients. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(5):15–20. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2018-5-15-20
3. Вернер В.А., Мельник М.В., Князева С.А. Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс в диагностике, определении степени тяжести и риска поражения магистральных сосудов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом 2-го типа. *Терапевт. арх.* 2021;93(1):87–93. doi: 10.26442/00403660.2021.01.200599
4. Verner V.A., Mel'nik M.V., Knjazeva S.A. Cardio-ankle vascular index (CAVI) in diagnostics, risk and severity evaluation of magistral vessels lesion in patients with cardio-vascular diseases and type 2 diabetes. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2021;93(1):87–93. [In Russian]. doi: 10.26442/00403660.2021.01.200599
5. Фомина Е.С., Никифоров В.С. Артериальная жесткость и сосудистое старение: последствия артериальной гипертензии. *Арх. внутр. мед.* 2021;11(3):196–202. doi: 10.20514/2226-6704-2021-11-3-196-202
6. Fomina E.S., Nikiforov V.S. Arterial stiffness and vascular aging: effects of hypertension. *Arkhiv vnutrenney meditsiny = Archive of Internal Medicine*. 2021;11(3):196–202. [In Russian]. doi: 10.20514/2226-6704-2021-11-3-196-202
7. Кавешников В.С., Трубачева И.А., Серебрякова В.Н. Анализ факторов, связанных с артериальной жесткостью, в общей популяции трудоспособного возраста. *Рос. кардиол. ж.* 2022;27(5):5002. doi: 10.15829/1560-4071-2022-5002
8. Kaveshnikov V.S., Trubacheva I.A., Serebryakova V.N. Analysis of factors associated with arterial stiffness in the general working-age population. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(5):5002. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2022-5002
9. Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л., Котовская Ю.В., Милягин В.А., Олейников В.Э., Орлова Я.А., Сумин А.Н., Баранов А.А., Бойцов С.А., ... Скибицкий В.В. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*. 2016;15(2):4–19. doi: 10.15829/1728-8800-2016-2-4-19
10. Vasyuk Yu.A., Ivanova S.V., Shkolnik E.L., Kotovskaya Yu.V., Milyagin V.A., Oleynikov V.E., Orlova Ya.A., Sumin A.N., Baranov A.A., Boytsov S.A., ... Skibitsky V.V. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(2):4–19. [In Russian]. doi: 10.15829/1728-8800-2016-2-4-19
11. Рудой М.Д. Распространенность синдрома раннего сосудистого старения у мужчин, работающих в условиях воздействия шума. *Арх. внутр. мед.* 2024;14(1):72–80. doi: 10.20514/2226-6704-2024-14-1-72
12. Rudoi M.D. Prevalence of early vascular aging syndrome in men working under noise exposure. *Arkhiv vnutrenney meditsiny = Archive of Internal Medicine*. 2024;14(1):72–80. [In Russian]. doi: 10.20514/2226-6704-2024-14-1-72
13. Cunha P.G., Boutouyrie P., Nilsson P.M., Laurent S. Early Vascular Ageing (EVA): definitions and clinical applicability. *Curr. Hypertens. Rev.* 2017;13(1):8–15. doi: 10.2174/1573402113666170413094319
14. Bruno R.M., Nilsson P.M., Engström G., Wadström B.N., Empana G.P., Boutouyrie P., Laurent S. Early and supernormal vascular aging: clinical characteristics and association with incident cardiovascular events. *Hypertension*. 2020;76(5):1616–1624. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14971
15. Laurent S., Boutouyrie P., Cunha P.G., Lacolley P., Nilsson P.M. Concept of extremes in vascular aging. *Hypertension*. 2019;74(2):218–228. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12655
16. Ahmadizar F., Voortman T. Arterial stiffness in childhood: A predictor for later cardiovascular disease? *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2018;25(1):100–102. doi: 10.1177/2047487317743046
17. Chirinos J.A., Segers P., Hughes T., Townsend R. Large-artery stiffness in health and

- disease: JACC state-of-the-art review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019;74(9):1237–1263. doi: 10.1016/j.jacc.2019.07.012
12. Заирова А.Р., Рогоза А.Н., Ощепкова Е.В., Яровая Е.Б., Куценко В.А., Шальнова С.А., Трубачева И.А., Кавешников В.С., Серебрякова В.Н., Бойцов С.А. Значение показателя артериальной жесткости «сердечно-лодыжечный сосудистый индекс – CAVI» для прогноза сердечно-сосудистых событий в популяционной выборке взрослого городского населения (по материалам исследования ЭССЕ-РФ, Томск). *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика.* 2021;20(5):202–213. doi: 10.15829/1728-8800-2021-2967
- Zairova A.R., Rogoza A.N., Oshchepkova E.V., Yarovaya E.B., Kutsenko V.A., Shalnova S.A., Trubacheva I.A., Kaveshnikov V.S., Serebryakova V.N., Boytsov S.A. Contribution of cardio-ankle vascular index to prediction of cardiovascular events in the adult urban population: data from the ESSE-RF study (Toms). *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(5):202–213. [In Russian]. doi: 10.15829/1728-8800-2021-2967
13. Savant J.D., Furth S.L., Meyers K.E. Arterial stiffness in children: pediatric measurement and considerations. *Pulse (Basel).* 2015;2(1-4):69–80. doi: 10.1159/000374095
14. Reusz G.S., Csepke O., Temmar M., Kis E., Cherif A.B., Thaleb A., Fekete A., Szabó A.J., Benetos A., Salvi P. Reference values of pulse wave velocity in healthy children and teenagers. *Hypertension.* 2010;56(2):217–224. doi: 10.1161/HYPERTENSION.110.152686
15. Fischer D.C., Schreiver C., Heimhalt M., Noerenberg A., Haffner D. Pediatric reference values of carotid-femoral pulse wave velocity determined with an oscillometric device. *J. Hypertens.* 2012;30(11):2159–2167. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283582217
16. Thurn D., Doyon A., Sözeri B., Bayazit A.K., Canpolat N., Duzova A., Querfeld U., Schmidt B.M., Schaefer F., Wühl E., Melk A. Aortic pulse wave velocity in healthy children and adolescents: reference values for the vicorder device and modifying factors. *Am. J. Hypertens.* 2015;28(12):1480–1488. doi: 10.1093/ajh/hpv048
17. Mihuta M.S., Stoian D., Borlea A., Roi C.M., Velea-Barta O.A., Mozos I., Paul C. Evaluating the arterial stiffness as a useful tool in the management of obese children. *Children (Basel).* 2023;10(2):183. doi: 10.3390/children10020183

Сведения об авторах:

Носов Александр Евгеньевич, к.м.н., ORCID: 0000-0003-0539-569X, e-mail: nosov@fcrisk.ru
Устинова Ольга Юрьевна, д.м.н., ORCID: 0000-0002-9916-5491, e-mail: ustinova@fcrisk.ru

Information about the authors:

Alexandr E. Nosov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-0539-569X, e-mail: nosov@fcrisk.ru
Olga Yu. Ustinova, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-9916-5491, e-mail: ustinova@fcrisk.ru

Поступила в редакцию 23.11.2024
После доработки 13.01.2025
После повторной доработки 12.03.2025
Принята к публикации 13.03.2025

Received 23.11.2024
Revision received 13.01.2025
Second revision received 12.03.2025
Accepted 13.03.2025

Подписаться на журнал можно по объединенному каталогу «Пресса России»
и каталогу «Урал-Пресс», индекс 11224

Подписано в печать 24.04.2025. Выход в свет 30.04.2025. Формат 60×84/8.
Усл. печ. л. 23,01. Уч.-изд. л. 20,8. Тираж 20 экз. Заказ № 67. 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