

## Современные представления о роли жирных кислот в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний (обзор)

О.В. Астафьева, З.В. Жаркова, А.Л. Ясенявская, О.А. Башкина, М.А. Самотруева

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

### Резюме

Дополнительным информативным инструментом в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний на ранних стадиях может являться анализ изменений в жирнокислотном профиле, которые могут рассматриваться как маркер различных патологических состояний. Актуальным остается изучение эффектов жирных кислот и механизмов изменения жирнокислотного профиля в связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Нами выполнен анализ современных данных по вопросам, касающимся значения жирных кислот как возможных маркеров в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний. Изложена основная информация о структуре жирных кислот, их функциях в организме человека, взаимосвязи уровня свободных жирных кислот и показателей развития патологических процессов сердечно-сосудистой системы. Отражены факторы, влияющие на динамику концентрации жирных кислот как в норме, так и при развитии патологических процессов. Рассмотрены процессы биохимической модификации жирнокислотного состава липидного матрикса клеточной мембраны. Показана целесообразность использования жирных кислот совместно с некоторыми белковыми маркерами при диагностике заболеваний сердечно-сосудистой системы. Сбор и анализ накопленной информации о роли жирных кислот способствуют оптимизации использования лабораторных маркеров для определения этапов патогенеза поражения органов кровообращения, разработке системы оценки эффективности терапии сердечно-сосудистых заболеваний, созданию комплекса лабораторных и инструментальных тестов для мониторинга состояния пациентов.

**Ключевые слова:** жирные кислоты, маркеры, диагностика, сердечно-сосудистые заболевания, липидный обмен.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки:** Жаркова З.В., e-mail: morikova21@mail.ru

**Для цитирования:** Астафьева О.В., Жаркова З.В., Ясенявская А.Л., Башкина О.А., Самотруева М.А. Современные представления о роли жирных кислот в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний (обзор). *Сибирский научный медицинский журнал*. 2021; 41 (4): 4–14. doi: 10.18699/SSMJ20210401

## Current views on the role of fatty acids in the diagnosis of cardiovascular diseases (review)

O.V. Astafyeva, Z.V. Zharkova, A.L. Yasenyavskaya, O.A. Bashkina, M.A. Samotrueva

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

### Abstract

An additional informative tool in the diagnosis of cardiovascular diseases in the early stages can be the analysis of changes in the fatty acid profile, which can be considered as a marker of various pathological conditions. The study of the effects of fatty acids and the mechanisms of changes in the fatty acid profile in connection with cardiovascular diseases remains relevant. We have analyzed modern data from foreign and domestic literature on issues related to the importance of fatty acids as possible markers in the diagnosis of cardiovascular diseases. Basic information about the structure of fatty acids, their functions in the human body, the relationship between the level of free fatty acids and indicators of the development of pathological processes of the cardiovascular system is presented. The factors influencing the

dynamics of fatty acid concentrations both in normal conditions and during the development of pathological processes are reflected. The processes of biochemical modification of the fatty acid composition of the lipid matrix of the cell membrane are considered. The expediency of using fatty acids, together with some protein markers in the diagnosis of diseases of the cardiovascular system, has been shown. The collection and analysis of the accumulated information on the role of fatty acids helps to optimize the use of laboratory markers to determine the stages of pathogenesis of circulatory organ damage, to develop a system for evaluating the effectiveness of therapy for cardiovascular diseases, and to create a set of laboratory and instrumental tests for monitoring the condition of patients.

**Key words:** fatty acids, markers, diagnostics, cardiovascular diseases; lipid metabolism.

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

**Correspondence author:** Zharkova Z.V., e-mail: morikova21@mail.ru

**Citation:** Astafyeva O.V., Zharkova Z.V., Yasenyavskaya A.L., Bashkina O.A., Samotrueva M.A. Current views on the role of fatty acids in the diagnosis of cardiovascular diseases (review). *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2021; 41 (4): 4–14. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210401

## Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из главных причин смертности населения всех стран мира. В основе их развития лежат различные этиологические факторы, наиболее распространенный из которых – атеросклероз [1]. Одним из определяющих модифицируемых факторов риска развития атеросклероза служит дислипидемия, которая признана важнейшим прогностическим неблагоприятным критерием, свидетельствующим о развитии и прогрессировании заболеваний, связанных с артериальной гипертензией (АГ) [2, 3].

Важную роль в патогенезе перечисленных состояний играет модификация жирнокислотного состава липидного матрикса мембран, что свидетельствует о развитии деструктивных изменений клеточных элементов [3]. Окисление свободных жирных кислот (СЖК) обеспечивает миокард до 75 % потребности в АТФ, в то же время требуя большого количества кислорода. При дефиците кислорода окисление СЖК снижается, а их уровень в плазме возрастает, что ведет к серьезным патологическим последствиям. В условиях развития ишемии утилизация глюкозы преобладает над использованием СЖК, происходит накопление лактата в клетках миокарда, и при метаболизме СЖК становится больше недоокисленных продуктов, а образующиеся внутри ишемических клеток лактат и ионы водорода способствуют нарушению контрактильности миокарда, развитию диастолической дисфункции, снижению аритмогенного порога кардиомиоцитов [4, 5]. Повышенный уровень СЖК способствует увеличению потребности в кислороде, нарушению гомеостаза кальция, снижению сокращения миокарда. При ишемии концентрация СЖК повышается и стимулирует проаритмический эффект. В итоге повышенные уровни СЖК определяют тяжесть ишемии [6].

Таким образом, изучение многообразных метаболических путей СЖК, обеспечивающих развитие патологических состояний, связанных с ССЗ, имеет большое теоретическое и практическое значение, так как позволяет приблизиться к пониманию механизмов развития патологии и создает условия для решения проблем ранней диагностики ССЗ с целью своевременного проведения коррекции лечения.

В данной статье представлен обзор литературы о роли ЖК в диагностике ССЗ. Поиск научной литературы был проведен в таких базах данных, как PubMed, Scopus, Medline, CyberLeninka, Science Direct, Google scholar, eLibrary Гугл академия. Из 150 литературных источников 44 были отобраны в качестве аналитического материала для данной статьи.

ЖК представляют собой углеродные цепи с метильной и карбоксильной группами, расположенными на разных концах молекулы. Существует более 70 разновидностей этих соединений, которые подразделяются на насыщенные, моно- и полиненасыщенные, а также на заменимые и незаменимые.

Свойства ЖК определяются длиной углеводной цепочки, количеством двойных связей и расположением первой двойной связи. Поэтому, несмотря на деление ЖК на насыщенные (НЖК) и ненасыщенные (ННЖК), рекомендуется изучать их индивидуально в зависимости от длины цепи. Так, например, лауриновая (C12:0), миристиновая (C14:0), пальмитиновая (C16:0) и стеариновая (C18:0) кислоты имеют разные свойства и физиологическое действие. В группе ННЖК необходимо изучать по отдельности олеиновую кислоту, а также моно- (МНЖК) (C18:1n-9) и полиненасыщенные ЖК (ПНЖК) семейств  $\omega$ -6 и  $\omega$ -3. Так, отмечают различные свойства и функции предшественников ЖК семейств  $\omega$ -6 и  $\omega$ -3 (линолевая и альфа-линоленовая кислоты) и их

производных (арахидоновая, эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты), хотя они и относятся к одной группе – ПНЖК [7].

В организме человека ЖК находятся в связанной или свободной форме. Этерифицированные ЖК входят в состав липидов (триглицеридов, фосфолипидов, эфиров холестерина), образуя эфирную связь с их спиртовыми группами [8]. Неэтерифицированные ЖК (СЖК) образуются в результате гидролиза триглицеридов, содержащихся в адипозных тканях, которые составляют всего от 2 до 5 % от общего количества ЖК. Их большая часть (99,9 %) в плазме образует комплекс с альбумином, имеющим от 5 до 8 или более сайтов связывания на молекулу в диапазоне от высокого до низкого сродства [9], а в клетках – с белком, связывающим ЖК (Z-белком) [10]. СЖК содержатся в плазме в низких (нано- или микромолярных) концентрациях, в норме 400–800 мкмоль/л [11], также могут обнаруживаться в диапазоне от 1 до 100 ммоль/л [10]. Низкая концентрация СЖК поддерживается в плазме благодаря конкурентному связыванию с альбумин-связывающими сайтами и фосфолипидами клеточной мембраны, в мембранах кардиомиоцитов – за счет способности клеток аккумулировать ЖК и потреблять их в качестве энергетического ресурса [9, 11].

Уровень СЖК в крови зависит от многих факторов: возраста, пола, характера питания, географического места проживания, времени суток, содержания ряда гормонов (глюкокортикостероидов, инсулина, адреналина и др.). Так, повышение активности симпатoadренальной системы, увеличение уровня инсулина, несоответствие между потребностью тканей в кислороде и его доставкой приводят к усилению липолиза в жировой ткани и высвобождению СЖК в кровоток [12]. И.В. Вахлова с соавт. определили, что после каждого дневного приема пищи уровень СЖК в плазме падает, так как в норме инсулин подавляет липолиз триглицеридов в адипоцитах, в результате которого и образуются СЖК. В ночное время содержание глюкозы уменьшается, концентрация СЖК в плазме возрастает. К этим нормальным суточным колебаниям уровней СЖК «подстраиваются» почти все другие ткани, в частности, скелетные мышцы, которые «переключаются» с утилизации глюкозы днем на потребление СЖК ночью [13]. А.Ю. Людина с соавт. изучали профили ЖК в общих липидах плазмы крови у коренных жителей Европейского Севера с учетом влияния экологических факторов и питания. Результаты исследования свидетельствуют о различии в липидном профиле и спектре ЖК у взрослого коренного населения Европейского

Севера России, занятого в оленеводстве. Это проявляется в увеличении уровня пальмитолеиновой кислоты и n-3 ПНЖК в плазме крови оленеводов, употребляющих в пищу рыбу чаще и в большем количестве, чем городские жители [14].

**Особенности жирнокислотного состава при диагностике ССЗ.** Одно из важных мест в патогенезе ССЗ отводится процессу биохимической модификации жирнокислотного состава липидного матрикса клеточных мембран [3]. ЖК, в том числе ПНЖК, имеют большое значение в диагностике ССЗ, и уже на протяжении более чем 30 лет изучается их роль как биомаркеров с целью снижения смертности от ССЗ.

О.В. Груздева с соавт. проводили исследование по оценке динамики маркеров инсулинорезистентности у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) при наличии и отсутствии сахарного диабета 2 типа (СД2). На основании полученных результатов установлено, что ИМ сопровождается развитием инсулинорезистентности. Более информативными показателями нарушенной чувствительности к инсулину при ИМ является увеличение содержания СЖК по сравнению с постпрандиальной гликемией и инсулинемией. Высокий уровень СЖК в крови отражает не только степень ишемии миокарда, но и участвует в формировании гипергликемии и инсулинорезистентности с привлечением симпатoadренальной системы, гиперактивация которой на фоне болевого синдрома способствует повышенному липолизу и высвобождению в кровоток избыточного количества СЖК [15].

На основании многоцентрового контролируемого исследования влияния естественного уровня антиоксидантов на развитие ИМ и рака молочной железы – EURAMIC study (EURopean study on Antioxidants, Myocardial Infarction and Cancer of the breast), проведенного путем сравнительного анализа процентного содержания ПНЖК в жировой ткани, выявлено, что у людей, перенесших острый ИМ, снижение величины отношения  $\omega$ -3 к  $\omega$ -6 кислотам (C22n3/C20n6) приводит к прогрессированию заболевания. Многомерный пошаговый регрессионный анализ показал, что на развитие повторного ИМ влияет недостаток суммарного содержания всех ПНЖК в жировой ткани и избыток содержания арахидоновой кислоты и ее предшественников (C20n6 кислот) [16].

В рамках проспективного исследования, проведенного с целью выявления факторов риска, связанных с развитием и прогрессированием ССЗ в субклинических условиях в различных расах и этнических группах, определяли уровень фосфолипидных ЖК (15:0, 14:0 и *транс*-16:1n7

ЖК). Преобладание 15:0 ЖК коррелировало со снижением риска развития ССЗ и ИБС (на 19 и 26 % соответственно). Преобладание в плазме ЖК 14:0 и *транс*-16:1n-7 не было достоверно связано с возникновением ССЗ или ИБС [17].

В рамках ФЦНТП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технического комплекса России на 2007–2012 годы» на половозрелых крысах – самцах линии Вистар изучали прямое влияние СЖК на процессы митохондриального дыхания сердца на разных моделях и стадиях процесса адаптации к экспериментальной ишемии миокарда как продолжение ранних исследований устойчивости миокарда к патологическим воздействиям. В результате определено, что на ранних стадиях развития ишемического поражения миокарда увеличение содержания СЖК запускает комплекс компенсаторно-защитных механизмов с их участием, реализуя как минимум один из них – ингибирование фосфолипазы А2 СЖК и/или продуктами их метаболизма [18].

R.-F. Yang et al. провели исследования взаимосвязи уровня СЖК, триглицеридов, фенотипа пациента (обхват талии, бедер, индекс массы тела) и показателей развития ИБС. Содержание СЖК в сыворотке крови пациентов с осложнениями коррелировало с концентрацией триглицеридов и ассоциировалось со степенью ишемии и гипоксии миокарда. Наличие тесной корреляции между выраженностью коронарного атеросклероза и уровнем ЖК позволяет предположить, что увеличение последнего может способствовать формированию и развитию коронарного атеросклероза [19].

Рядом исследователей установлено изменение спектра ЖК, выражающееся в статистически достоверном увеличении фракции НЖК и снижении доли ННЖК, особенно ПНЖК, у больных атеросклерозом сонных артерий [2], коронарным атеросклерозом [20, 21], гипертонической болезнью [22], железодефицитной анемией, осложненной миокардиодистрофией [23], сахарным диабетом 1 типа [24]. Данные изменения ЖК во фракциях НЖК и ННЖК разнонаправленны, что подтверждается рядом проведенных исследований. Так, в пуле НЖК отмечалось нарастание концентрации миристиновой и пальмитиновой кислот при одновременном снижении содержания стеариновой кислоты. В пуле ПНЖК обнаружено уменьшение количества линолевой и  $\alpha$ 3-линоленовой кислот при одновременном нарастании концентрации арахидоната. Обнаруженные сдвиги находились во взаимосвязи с основными параметрами

суточного мониторингирования артериального давления и состоянием кардиогемодинамики. С уровнем различных ЖК коррелировали в большей степени показатели структуры миокарда и преимущественно диастолической функции левого желудочка [22].

Л.Р. Салаховой с соавт. установлено, что нарушение липидного обмена при атеросклерозе также сопровождается изменением состава ЖК. Процентное распределение восьми ЖК (пальмитиновой, стеариновой, олеиновой, линолевой, альфа-линоленовой, арахидоновой, эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот) в крови лиц контрольной группы и больных ИБС существенно различается. Количество ЖК в крови пациентов характеризуется более высоким содержанием пальмитиновой кислоты и низким –  $\omega$ -3 альфа-линоленовой, эйкозапентаеновой, докозагексаеновой и арахидоновой кислот [25].

Полученные В.С. Шрамко с соавт. аналогичные данные демонстрируют увеличение относительного содержания НЖК за счет пальмитиновой, стеариновой и миристиновой кислот. В то же время уменьшение доли ПНЖК происходит в основном за счет арахидоновой кислоты. Данные исследования подтверждают возможность определения ЖК как потенциальных биомаркеров в клинической диагностике ССЗ, в частности атеросклероза [21].

А.Н. Осипенко и Н.В. Акулич при анализе состава липидов плазмы крови пациентов с ИБС обнаружили повышение содержания НЖК, причем концентрация миристиновой кислоты увеличивалась в 2 раза в сравнении с контролем (здоровые), а пальмитиновой и стеариновой ЖК – в среднем на 20 %. Доля ПНЖК, наоборот, оказалось сниженной за счет линолевой кислоты. По мнению авторов, это может обуславливаться увеличением уровня МНЖК в артериальных сосудах вследствие активации клеточных десагураз, играющих ключевую роль в поддержании гомеостаза клеточных мембран за счет превращения насыщенных ЖК мембранных липидов в ненасыщенные. Изменение соотношения НЖК и ННЖК отражает нарушения постоянства состава клеточных мембран и приводит к увеличению их вязкости и снижению гидрофобности [26].

В исследовании Ю.Р. Тихомировой и К.Н. Конторщиковой у лиц с артериальной гипертензией и ожирением, которых согласно рекомендациям Международной федерации диабета (IDF, 2005) можно отнести к группе пациентов с метаболическим синдромом (МС), уровень СЖК оказался увеличенным в 100 % случаев и почти в 2 раза превышал значения нормы. Полученные данные позволяют

предложить использование СЖК в качестве универсального диагностического критерия наличия метаболического синдрома, инсулинорезистентности (ИР) и развития ССЗ [6].

У больных железодефицитной анемией, осложненной миокардиодистрофией, имеются нарушения жирнокислотного состава эритроцитов крови. При этом увеличение фракции НЖК происходит главным образом за счет повышения относительного содержания пальмитиновой кислоты. Увеличение удельного веса пальмитата, вероятно, связано с нарушением процессов окисления и этерификации данной кислоты в условиях гипоксии и, возможно, является одним из проявлений синдрома нарушения утилизации ЖК миокардом. Фракция ННЖК была меньше, чем в группе сравнения, за счет пула ПНЖК, а именно арахидоновой кислоты [27].

Увеличение общего содержания НЖК и снижение суммарного содержания ННЖК отмечалось и у больных гипотиреозной кардиомиопатией. Выявлено нарастание коэффициента отношения содержания НЖК и ННЖК до 0,66 по сравнению с контрольным значением 0,5. Состав ЖК у пациентов с осложненным гипотиреозом отличался от контроля за счет повышения уровня всех исследуемых ЖК. Наибольшее увеличение отмечено в содержании миристиновой и стеариновой кислот. В группе больных с манифестным гипотиреозом подобных изменений не отмечено. Содержание полиеновых ЖК снижалось за счет фракции  $\omega$ -6-кислот [28].

Сравнительный анализ исходного фона у больных артериальной гипертензией и дислипидемией выявил выраженные изменения в количественном составе НЖК: установлено накопление пентадекановой (15:0) и пальмитиновой (16:0) кислот. Изменения в составе ПНЖК носят более выраженный характер, особенно это касается кислот  $\omega$ -3 строения. Дефицит полиеновых ЖК семейства  $\omega$ -3 подтвержден достоверным снижением доли докозапентаеновой (22:5 $\omega$ 3) и докозагексаеновой (22:6 $\omega$ 3) ПНЖК; суммарное содержание  $\omega$ -3 ПНЖК у больных артериальной гипертензией и дислипидемией было почти в 1,3 раза меньше, чем у пациентов с нормоллипидемией [3].

В условиях декомпенсации хронической сердечной недостаточности А.А. Власов с соавт. наблюдали статистически значимое снижение в крови пациентов  $\omega$ -3 индекса, концентрации  $\omega$ -3 ПНЖК; стандартная терапия состояния способствовала увеличению содержания в крови больных  $\omega$ -3 и  $\omega$ -6 ПНЖК,  $\omega$ -3 индекса [29]. У пациентов с синдромом жировой эмболии имеет место повышение уровня неэтерифицированных ЖК в

артериальной и венозной крови с преобладанием артериальной концентрации над венозной [30].

Н.Н. Кушнарченко и А.В. Говорин установили, что у мужчин с первичной подагрой развивается синдром нарушения утилизации миокардом ЖК, описанный ранее при различных формах ИБС и сердечной недостаточности. Это выражается в увеличении содержания ПНЖК и снижении уровня глицерина в сыворотке крови с нарастанием коэффициента ПНЖК/глицерин. В пуле ПНЖК отмечается значительное уменьшение количества  $\omega$ -3 ПНЖК, количество же  $\omega$ -6 ПНЖК изменяется разнонаправленно: относительное содержание  $\gamma$ -линоленовой и дигомо- $\gamma$ -линоленовой кислот увеличено, а количество арахидоната значительно снижено в сравнении с нормотониками и здоровыми мужчинами [31].

Также Н.Н. Кушнарченко с соавт. исследовали особенности жирнокислотного состава липидов мембран эритроцитов и морфофункциональных нарушений левого желудочка у больных подагрой в зависимости от наличия синдрома ИР. Общее содержание НЖК у больных с синдромом ИР было достоверно больше, чем у пациентов без ИР. Причем в пуле НЖК установлено повышенное содержание миристиновой, пальмитиновой, стеариновой, пентадекановой и гептадекановой кислот. Отмечено понижение общего содержания ННЖК в липидах эритроцитарных мембран у больных подагрой, при этом наиболее глубокие сдвиги выявлены у пациентов с синдромом ИР. В пуле МНЖК у больных подагрой в сочетании с ИР обнаружены разнонаправленные сдвиги: уровень пентадеценной, гептадеценной и олеиновой кислот повышен, а пальмитоолеиновой снижен по сравнению с мужчинами контрольной группы. В пуле ПНЖК у больных подагрой в сочетании с ИР отмечалось уменьшение суммарного количества  $\omega$ -3 ПНЖК, в особенности  $\alpha$ -линоленовой и арахидоновой кислот, по сравнению с группой без ИР [32].

Наряду с большим количеством работ по изучению жирнокислотного состава крови как маркера ССЗ, ряд исследователей уделяют большое внимание изучению жирных альдегидов, входящих в состав плазмалогенных фосфолипидов и участвующих в окислительной модификации клеточных мембран. Например, А.Н. Осипенко и Н.В. Акулич установили увеличение уровня жирных альдегидов и окисгенированных жирных радикалов в эритроцитах больных атеросклерозом, а также относительного содержания жирных альдегидов в липидах плазмы крови [26].

**ЖК и белковые маркеры.** Важными маркерами заболеваний сердечно-сосудистой

системы являются белки, связанные с ЖК. Сердечный белок, связывающий ЖК (сБСЖК) – цитоплазматический низкомолекулярный белок, осуществляющий связывание и транспортировку ЖК внутри кардиомиоцитов. При повреждении клеточной мембраны он быстро попадает в кровоток, где его содержание достигает диагностических значений уже через 1–2 часа после начала клинических проявлений, а максимальных – через 6 часов после повреждения миокарда, и возвращается к нормальным значениям спустя 24 часа; кинетика сБСЖК схожа с кинетикой миоглобина. При ишемии и многих других патологических состояниях в плазме крови повышен уровень модифицированного ишемией альбумина, что сопровождается увеличением концентрации СЖК, препятствующих связыванию  $\text{Co}^{2+}$  с сайтами альбумина [33].

Результаты ряда сравнительных исследований свидетельствуют о высокой чувствительности, специфичности и диагностической эффективности тестов сБСЖК у пациентов с острым коронарным синдромом на ранних стадиях заболевания. Представленные ниже данные подтверждают статус сБСЖК как наиболее раннего маркера.

По инициативе Российского научного медицинского общества терапевтов в 24 клиниках 17 городов РФ проводились исследования по оценке специфичности и чувствительности качественного определения сБСЖК по сравнению с сердечными тропонинами в ранние (первые 12 часов) сроки острого коронарного синдрома. Результаты показали эффективность диагностики острого инфаркта миокарда с использованием сБСЖК по сравнению с тропонином I [34]. Коллективами других исследователей также показано, что повышение уровня сБСЖК позволяет выявить лиц с большим риском развития патологии среди больных с нормальным содержанием тропонинов [35, 36].

В диагностике ССЗ наряду с сБСЖК важное место занимает кишечный белок. Так, изучение взаимодействия между сердечно-сосудистым гомеостазом и желудочно-кишечным трактом является одним из актуальных направлений, которому посвящены работы L. Zhang et al., определяющие роль кишечного белка, связывающего ЖК (I-FABP/FABP2) в условиях развития атеросклероза. Установлено, что уровень циркулирующего FABP2 повышен у пациентов с ССЗ и положительно коррелирует с толщиной комплекса «интима-медиа» сонной артерии, содержанием общего холестерина и триглицеридов [37].

Еще одним белковым маркером, связанным с ЖК, является адипонектин – гормон, секретруемый адипоцитами и передающий сигналы посредством специфических рецепторов в ткани-мишени, включая миокард и стенки артерий. Адипонектин, является модулятором липидного метаболизма и системного воспаления и обладает мощными антиатерогенными свойствами [38].

I.C. Schrieke et al. исследовали взаимосвязь адипонектина и СЖК у пациентов с острым коронарным синдромом и сахарным диабетом 2 типа, используя данные многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования AleCardio («Влияние аллелглитагара на сердечно-сосудистые исходы после острого коронарного синдрома у пациентов с сахарным диабетом 2 типа»), и установили, что при сахарном диабете 2 типа уровень адипонектина имеет тенденцию к снижению, а содержание ЖК – к повышению [39, 40].

Развитие ССЗ и хронической болезни почек (ХБП) часто взаимосвязано. ХБП является основным фактором риска сердечно-сосудистой смертности. Так как содержание некоторых наиболее часто используемых биомаркеров при диагностике ССЗ постоянно повышено у пациентов с ХБП, поиск новых биомаркеров актуален для клинической практики. M. Mirna et al. изучали в плазме крови пять сердечно-сосудистых биомаркеров: растворимый ингибитор онкогенности (sST2); фактор дифференциации роста 15 (GDF-15); белок, связывающий ЖК сердечного типа (H-FABP), инсулиноподобный белок, связывающий фактор роста 2 (IGF-BP2); растворимый рецептор активатора плазминогена урокиназного типа. Определено, что кроме sST2 уровень всех исследованных биомаркеров был значительно повышен у пациентов с ХБП; по мнению авторов, sST2 является показателем, на диагностическую эффективность которого меньше всего влияет снижение функции почек, что позволяет предположить потенциальную жизнеспособность лечения пациентов с ССЗ и сопутствующей ХБП [41].

Анализ белковых маркеров совместно с определением изменений в жирнокислотном составе является значимым дополнением для диагностики ССЗ, особенно на ранних стадиях развития патологий.

**Особенности изменений жирнокислотного профиля в терапии ССЗ.** Важным является изучение изменений жирнокислотного профиля во время проведения лечения под влиянием различных лекарственных препаратов.

Один из способов снижения риска ССЗ состоит в уменьшении высокого уровня холесте-

рина в крови. С этой целью в терапии ССЗ часто используют такой класс лекарств, как статины, которые снижают концентрацию холестерина в плазме. С. Zhao et al. показали, что флувастатин специфически стимулирует рост *Escherichia*, *Shigella*, *Ruminococcaceae* UCG 014 и *Sutterella*. Однако состав кишечной бактериальной микробиоты оставался относительно статичным в образцах, обработанных розувастатином, симвастатином и аторвастатином. Исследование выявило существенные различия в структуре и функции микробиомов из образцов, обработанных флувастатином. К тому же содержание ЖК с короткой цепью также значительно снижалось в образцах, обработанных флувастатином, по сравнению с образцами, обработанными другими статинами. Флувастатин может в значительной степени формировать состав и функцию микробиоты кишечника человека, что приводит к изменениям в образовании ЖК с короткой цепью. В свою очередь, все статины могут быть гидролизированы под влиянием кишечной микробиоты [42].

А.С. Галявич и соавт. не обнаружили изменений общего содержания НЖК и ННЖК в крови больных ИБС на фоне терапии аторвастатином, но определили повышение концентрации арахидоновой кислоты (в 1,4 раза), что, в свою очередь, может свидетельствовать об увеличении синтеза данной кислоты из линолевой [43]. После проведенного лечения у пациентов, получавших комбинированную терапию лизиноприлом и амлодипином, выявлено достоверное снижение артериального давления и содержания сБСЖК в 1,8 раза [6]. Возрастание концентрации БСЖК, как было показано выше, свидетельствует о развитии ишемии и других патологий.

На базе областного онкологического диспансера (Иркутск) совместно с Иркутской государственной медицинской академией последипломного образования изучено влияние триметазидина на динамику биомаркеров (сБСЖК и NT-proBNP) в раннем послеоперационном периоде у больных ИБС, подвергающихся внесердечным торакальным хирургическим операциям. Прием триметазидина МВ в дозе 70 мг в сутки в течение двух недель перед торакальной операцией был ассоциирован с меньшим по сравнению с контролем послеоперационным уровнем БСЖК и NT-proBNP. Под действием триметазидина МВ уменьшалась доля пациентов, у которых содержание указанных биомаркеров было выше нормы [44].

Исследования жирнокислотного состава и связанных с ним показателей, в первую очередь белковых маркеров, на фоне лекарственной терапии позволят накопить больше данных и расширить представление о механизмах развития

патологии, что, в свою очередь, приведет к поиску новых эффективных, чувствительных, селективных и достоверных маркеров для диагностики различных заболеваний, в частности ССЗ, особенно на ранних стадиях развития.

## Заключение

Метаболические изменения достаточно быстро проявляются на ранних стадиях заболеваний. Анализ изменений в жирнокислотном профиле является дополнительным информативным инструментом диагностики заболеваний на ранних стадиях и может рассматриваться как маркер различных патологических состояний. Эффекты ЖК и механизмы изменения жирнокислотного профиля в связи с ССЗ по-прежнему активно изучаются и анализируются. Многочисленные исследования доказывают эффективность жирнокислотного анализа крови при диагностике ССЗ и сопутствующих им патологий, а также при оценке общего уровня метаболизма. В связи с этим необходимость детального анализа данных по диагностической эффективности определения ЖК, а также связанных с ними белковых маркеров не вызывает сомнений.

## Список литературы / References

1. Frostegård J. Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease. *BMC Medicine*. 2013; 11: 117. doi: 10.1186/1741-7015-11-117
2. Орлова Т.И., Уколов А.И., Савельева Е.И., Радилов А.С. Определение свободных и этерифицированных жирных кислот в плазме крови методом газовой хроматографии с масс-селективным детектированием. *Аналитика и контроль*. 2015; 19 (2): 183–188. doi: 10.15826/analitika.2015.19.2.002
- Orlova T.I., Ukolov A.I., Savel'eva E.I., Radi-  
lov A.S. GC-MS quantification of free and esterified fatty acids in blood plasma. *Analitika i kontrol' = Analytiks and Control*. 2015; 19 (2): 183–188. [In Russian]. doi: 10.15826/analitika.2015.19.2.002
3. Кантур Т.А., Караман Ю.К., Жукова Н.В. Оптимизация восстановительного лечения артериальной гипертензии. *Бюл. СО РАМН*. 2012; 32 (4): 52–58.
- Kantur T.A., Karaman Ju.K., Zhukova N.V. Optimization of rehabilitation treatment of arterial hypertension. *Byulleten' Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Bulletin of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences*. 2012; 32 (4): 52–58. [In Russian].
4. Lionetti V., Stanley W.C., Recchia F.A. Modulating fatty acid oxidation in heart failure. *Cardiovasc. Res*. 2011; 90 (2): 202–209. doi: 10.1093/cvr/cvr038

5. Martínez M.S., García A., Luzardo E., Chávez-Castillo M., Olivar L.C., Salazar J., Velasco M., Quintero J.J.R., Bermúdez V. Energetic metabolism in cardiomyocytes: molecular basis of heart ischemia and arrhythmogenesis. *Vessel Plus*. 2017; 1: 130–141. doi: 10.20517/2574-1209.2017.34
6. Тихомирова Ю.Р., Контрощикова К.Н. Уровень свободных жирных кислот и белка, связывающего жирные кислоты, как предиктор коронарных событий. *Мед. альм.* 2016; 42 (2): 29–31.  
Tihomirova Yu.R., Kontorshhikova K.N. Free fatty acid and fatty acid binding protein levels as a predictor of coronary events. *Meditsinskiy al'manah = Medical Almanac*. 2016; 42 (2): 29–31. [In Russian].
7. Kaur N., Chugh V., Gupta A.K. Essential fatty acids as functional components of foods- a review. *J. Food Sci. Technology*. 2012; 51 (10): 2289–2303. doi: 10.1007/s13197-012-0677-0
8. Титов В.Н. Клиническая биохимия гиполипидемической терапии и механизмы действия статинов. Жирные кислоты, статины и сахарный диабет. *Клин. лаб. диагност.* 2014; 59 (2): 4–15.  
Titov V.N. The clinical biochemistry of hypo-lipemic therapy and mechanisms of action of statins: the fatty acids, statins and diabetes mellitus. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2014; 59 (2): 4–15. [In Russian].
9. Gonçalves-de-Albuquerque C.F., Barnese M.R.C., Soares M.A., Faria M.V.C., Silva A.R., Neto H.C.C.F., Younes-Ibrahim M. Serum albumin saturation test based on non-esterified fatty acids imbalance for clinical employment. *Clin. Chim. Acta*. 2019; 495: 422–428. doi: 10.1016/j.cca.2019.05.003
10. Исаева А.П., Гаппарова К.М., Чехонина Ю.Г., Лапик И.А. Свободные жирные кислоты и ожирение: состояние проблемы. *Вопр. питания.* 2018; 87 (1): 18–27. doi: 10.24411/0042-8833-2018-10002  
Isaeva A.P., Gapparova K.M., Chekhonina Yu.G., Lapik I.A. Characteristics of free fatty acid metabolism in pathogenesis of obesity: current view. *Voprosy pitaniya = Problems of Nutrition*. 2018; 87 (1): 18–27. [In Russian]. doi: 10.24411/0042-8833-2018-10002
11. Титов В.Н. Среднецепочечные жирные кислоты: содержание в пище, физиология, особенности метаболизма и применение в клинике. *Вопр. питания.* 2012; 81 (6): 27–36.  
Titov V.N. Medium-chain fatty acids: food content, physiology, metabolic characteristics and clinical use. *Voprosy pitaniya = Nutrition Issues*. 2012; 81 (6): 27–36. [In Russian].
12. Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Континуум неалкогольной жировой болезни печени: от стеатоза печени до сердечно-сосудистого риска. *Рациональная фармакотерапия в кардиол.* 2016; 12 (4): 424–429. doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-4-424-429
13. Вахлова И.В., Бердышева О.И., Каминская Л.А. Современные представления о роли свободных жирных кислот в нарушении липидного и углеводного обмена у детей с ожирением (обзор литературы). *Вестн. Урал. мед. акад. науки.* 2011; 36 (3): 104–107.  
Vakhlova I.V., Berdysheva O.I., Kaminskaja L.A. Modern views on the role of free fatty acids in lipid and carbohydrate metabolism disorders in obese children (literature review). *Vestnik Ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki = Journal of Ural Medical Academic Science*. 2011; 36 (3): 104–107. [In Russian].
14. Людина А.Ю., Потолицына Н.Н., Есева Т.В., Солонин Ю.Г., Осадчук Л.В., Васильевский В.Е., Бойко Е.Р. Влияние образа жизни и характера питания на профиль жирных кислот плазмы крови уроженцев Европейского Севера. *Изв. Самар. науч. центра РАН.* 2012; 14 (5-2): 557–560.  
Ljudinina A.Ju., Potolicyna N.N., Eseva T.V., Solonin Ju.G., Osadchuk L.V., Vas'kovskij V.E., Bojko E.R. The influence of lifestyle and dietary patterns on the blood plasma fatty acid profile of natives of the European North. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiyskoy akademii nauk = Proceedings of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences*. 2012; 14 (5-2): 557–560. [In Russian].
15. Груздева О.В., Барбараш О.Л., Акбашева О.Е., Федорова Т.С., Паличева Е.И., Кашталп В.В., Дылева Ю.А., Силонова А.А., Сионина Е.В., Учасова Е.Г. Взаимосвязь ингибитора активатора плазминогена и свободных жирных кислот с инсулинорезистентностью у больных инфарктом миокарда. *Сакх. диабет.* 2011; 14 (4): 18–23. doi: 10.14341/2072-0351-5811  
Gruzdeva O.V., Barbarash O.L., Akbasheva O.E., Fedorova T.S., Palicheva E.I., Kashtalap V.V., Dyleva Yu.A., Silonova A.A., Sionina E.V., Uchasova E.G. Role of plasminogen activator inhibitor and free fatty acids in diagnosis of insulin resistance in patients with myocardial infarction. *Sakharный diabet = Diabetes Mellitus*. 2011; 14 (4): 18–23. [In Russian]. doi: 10.14341/2072-0351-5811
16. Шиман И.Г., Мазаев В.П., Попов Ю.М., Рязанова С.В., Кузнецова Г.В. Зависимость отдаленного прогноза течения ИБС от содержания в жировой ткани больных с острым инфарктом миокарда липофильных антиоксидантов и полиненасыщенных жирных кислот. *Рос. кардиол. ж.* 2004; 48 (4): 58–64. doi: 10.15829/1560-4071-2004-4-58-64  
Shiman I.G., Mazaev V.P., Popov Ju.M., Rjazanova S.V., Kuznecova G.V. Dependence of the long-term

prognosis of the course of ischemic heart disease on the content of lipophilic antioxidants and polyunsaturated fatty acids in the adipose tissue of patients with acute myocardial infarction. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2004; 48 (4): 58–64. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2004-4-58-64

17. Otto O., Nettleton J.A., Lemaitre R.N., Steffen L.M., Kromhout D.; Rich S.S., Tsai M.Y., Jacobs D.R., Mozaffarian D. Biomarkers of dairy fatty acids and risk of cardiovascular disease in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J. Am. Heart Assoc.* 2013; 2 (4): e00009. doi: 10.1161/JAHA.113.000092

18. Егорова М.В., Афанасьев С.А. Регуляторная роль свободных жирных кислот в поддержании мембранного гомеостаза митохондрий сердца при экспериментальной ишемии миокарда. *Бюл. сиб. мед.* 2012; 11 (3): 31–38. doi: 10.20538/1682-0363-2012-3-31-37

Egorova M.V., Afanas'ev S.A. Regulatory role of free fatty acids in maintaining membrane homeostasis of heart mitochondria in experimental myocardial ischemia] *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*. 2012; 11 (3) 31–38. [In Russian]. doi: 10.20538/1682-0363-2012-3-31-37

19. Yang R.-F., Zhang H., Wang Z., Liu X.-Y., Lin Z. A study on the relationship between waist phenotype, hypertriglyceridemia, coronary artery lesions and serum free fatty acids in adult and elderly patients with coronary diseases. *Immun. Ageing*. 2018; 15: 14. doi: 10.1186/s12979-018-0119-6

20. Осипенко А.Н. Жирные кислоты и их альдегиды как участники атеросклеротического процесса. *Сиб. мед. ж.* 2012; 27 (2): 123–126.

Osipenko A.N. Fatty acids and fatty aldehydes as contributors to atherogenesis. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal = Siberian Medical Journal*. 2012; 27 (2): 123–126. [In Russian].

21. Шрамко В.С. Изменение баланса жирных кислот у пациентов с коронарным атеросклерозом. *Сиб. мед. ж. (Томск)*. 2017; 32 (1): 28–30. doi: 10.29001/2073-8552-2017-32-1-28-30

Shramko V.S. Changes in the balance of fatty acids in patients with coronary atherosclerosis. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Tomsk) = Siberian Medical Journal (Tomsk)*. 2017; 32 (1): 28–30. [In Russian]. doi: 10.29001/2073-8552-2017-32-1-28-30

22. Говорин А.В., Ларева Н.В., Хышиктыев Б.С., Филев А.П. Изменения в жирнокислотном составе липидов плазмы крови у больных гипертонической болезнью. *Рос. кардиол. ж.* 2003; 41 (3): 19–24. doi: 10.15829/1560-4071-2003-3-19-24

Govorin A.V., Lareva N.V., Hyshiktuyev B.S., Filev A.P. Changes in the fatty acid composition of blood plasma lipids in hypertensive patients. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2003; 41 (3): 19–24. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2003-3-19-24

23. Гончарова Е.В., Говорин А.В. Динамика жирных кислот в эритроцитах крови больных анемической кардиомиопатией на фоне лечения препаратами железа и селена. *Сиб. мед. ж. (Иркутск)*. 2014; 126 (3): 65–68.

Goncharova E.V., Govorin A.V. The dynamics of fatty acids in the red blood cells anemic patients with cardiomyopathy on background treatment with drugs iron and selenium. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk) = Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2014; 126 (3): 65–68. [In Russian].

24. Муха Н.В., Говорин А.В., Перевалова Е.Б., Зайцев Д.Н. Состав жирных кислот липидов сыворотки крови у пациентов с сахарным диабетом 1 типа в стадию декомпенсации в зависимости от тяжести диабетического кетоацидоза. *Арх. внутр. мед.* 2019; 9 (3): 182–187.

Mukha N.V., Govorin A.V., Perevalova E.B., Zaitsev D.N. Fatty acid composition of blood serum lipids in patients with type 1 diabetes mellitus in the stage of decompensation depending on the severity of diabetic ketoacidosis. *Arkhir vnutrenney meditsiny = Archive of Internal Medicine*. 2019; 9 (3): 182–187. [In Russian].

25. Салахова Л.Р., Никитина Е.В., Гарусов А.В. Экспрессное определение жирных кислот в капиллярной крови методом газовой хроматографии. *Вестн. КГТУ им. А.Н. Туполева*. 2007; 3 (4): 27–32.

Salakhova L.R., Nikitina E.V., Garusov A.V. Express determination of fatty acids in capillary blood by gas chromatography. *Vestnik Kazanskogo gosudarstvennogo tekhnicheskogo universiteta imeni Andrey Nikolayevicha Tupoleva = Bulletin of the Kazan State Technical University named after Andrei Nikolaevich Tupolev*. 2007; 3 (4): 27–32. [In Russian].

26. Осипенко А.Н., Акулич Н.В. Актуальность исследования уровня жирных альдегидов крови при ишемической болезни сердца и атеросклерозе. *Рос. кардиол. ж.* 2012; 94 (2): 34–37. doi: 10.15829/1560-4071-2012-2-34-37

Osipenko A.N., Akulich N.V. The relevance of the study of the level of fatty aldehydes in blood in ischemic heart disease and atherosclerosis. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2012; 94 (2): 34–37. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2012-2-34-37

27. Гончарова Е.В., Говорин А.В. Жирнокислотный состав липидов мембран эритроцитов крови у больных анемической миокардиодистрофией. *Вестн. Волгогр. гос. ун-та*. 2007; 23 (3): 10–12.

Goncharova E.V., Govorin A.V. Fatty acid composition of erythrocyte membrane lipids in patients with anemic myocardial dystrophy. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo universiteta = Science Journal of Volgograd State University*. 2007; 23 (3): 10–12. [In Russian].

28. Серебрякова О.В., Говорин А.В., Просяник В.И., Бакшеева Е.В. Фракционный состав

жирных кислот при осложненном гипотиреозе. *Дальневост. мед. ж.* 2008; (2): 19–21.

Serebrjakova O.V., Govorin A.V., Prosyani V.I., Baksheeva E.V. Fractional composition of fatty acids in complicated hypothyroidism. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal = Far Eastern Medical Journal*. 2008; (2): 19–21. [In Russian].

29. Власов А.А., Саликова С.П., Гриневич В.Б., Быстрова О.В., Осипов Г.А., Заплата А.А. Динамика показателей полиненасыщенных жирных кислот в крови больных хронической сердечной недостаточностью. *Рос. кардиол. ж.* 2018; 153 (1): 27–31. doi: 10.15829/1560-4071-2018-1-27-31

Vlasov A.A., Salikova S.P., Grinevich V.B., Bystrova O.V., Osipov G.A., Zaplatina A.A. Dynamics of indicators of polyunsaturated fatty acids in the blood of patients with chronic heart failure. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2018; 153 (1): 27–31 [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2018-1-27-31

30. Яковлева А.Ю., Певнев А.А., Абанин А.М., Серопян М.Ю. Роль неэтерифицированных жирных кислот в диагностике синдрома жировой эмболии. *Клин. лаб. диагност.* 2017; 62 (5): 271–274. doi: 10.18821/0869-2084-2017-62-5-271-274

Jakovleva A.Ju., Pevnev A.A., Abanin A.M., Seropjan M.Ju. The role of unesterified fatty acids in diagnostic of fat embolism. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2017; 62 (5): 271–274. [In Russian]. doi: 10.18821/0869-2084-2017-62-5-271-274

31. Кушнаренко Н.Н., Говорин А.В. Клиническое значение изменений жирных кислот у больных первичной подагрой с артериальной гипертензией. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2012; 8 (2): 190–195. doi:10.20996/1819-6446-2012-8-2-70-74

Kushnarenko N.N., Govorin A.V. Clinical significance of changes in fatty acids in patients with primary gout with arterial hypertension. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2012; 8 (2): 190–195. [In Russian]. doi:10.20996/1819-6446-2012-8-2-70-74

32. Кушнаренко Н.Н., Медведева Т.А., Говорин А.В., Мишко М.Ю. Роль изменений жирнокислотного состава мембран эритроцитов в формировании нарушений кардиогемодинамики у больных подагрой с синдромом инсулинорезистентности. *Рос. кардиол. ж.* 2018; 23 (5): 49–55.

Kushnarenko N.N., Medvedeva T.A., Govorin A.V., Mishko M.Ju. The role of changes in the fatty acid composition of erythrocyte membranes in the formation of cardiohemodynamic disorders in patients with gout with insulin resistance syndrome. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2018; 23 (5): 49–55. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2018-5-49-55

33. Coverdale J.P.C., Katundu K.G.H., Sobczak A.I.S., Arya S., Blindauer C.A., Stewart A.J. Ischemia-modified albumin: Crosstalk between fatty acid and cobalt binding. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*. 2018; 135: 147–157. doi: 10.1016/j.plefa.2018.07.014

34. Мартынов А.И., Воевода М.И., Арутюнов Г.П., Кокорин В.А., Спасский А.А. Клиническая эффективность ранней диагностики острого инфаркта миокарда с помощью белка, связывающего жирные кислоты. *Рос. кардиол. ж.* 2012; 95 (3): 7–11. doi: 10.15829/1560-4071-2012-3-7-11

Martynov A.I., Voevoda M.I., Arutjunov G.P., Kokorin V.A., Spasskiy A.A. Clinical efficacy of early diagnosis of acute myocardial infarction using fatty acid binding protein. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2012; 95 (3): 7–11. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2012-3-7-11

35. Рябов В.В., Киргизова М.А., Марков В.А. Использование экспресс-теста для определения сердечного белка, связывающего жирные кислоты, в диагностике острого инфаркта миокарда. *Рос. кардиол. ж.* 2014; 106 (2): 84–88. doi: 10.15829/1560-4071-2014-2-84-88

Rjabov V.V., Kirgizova M.A., Markov V.A. Use of a rapid test for the determination of cardiac fatty acid binding protein in the diagnosis of acute myocardial infarction] *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2014; 106 (2): 84–88. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2014-2-84-88

36. Каштанова Е.В., Воевода М.И., Куимов А.Д., Полонская Я.В., Ложкина Н.Г., Рагино Ю.И. Сердечный белок, связывающий жирные кислоты, при остром коронарном синдроме. *Рос. кардиол. ж.* 2012; 93 (1): 31–34. doi: 10.15829/1560-4071-2012-1-31-34

Kashtanova E.V., Voevoda M.I., Kuimov A.D., Polonskaja Ja.V., Lozhkina N.G., Ragino Ju.I. Cardiac fatty acid binding protein in acute coronary syndrome. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2014; 93 (1): 84–88. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2012-1-31-34

37. Zhang L., Wang F., Wang J., Wang Y., Fang Y. Intestinal fatty acid-binding protein mediates atherosclerotic progress through increasing intestinal inflammation and permeability. *J. Cell Mol. Med.* 2020; 24 (9): 5205–5212. doi: 10.1111/jcmm.15173

38. Парфенова Н.С., Танянский Д.А. Адипонектин: благоприятное воздействие на метаболические и сердечно-сосудистые нарушения. *Артериальная гипертензия*. 2013; 19 (1): 84–96. doi: 10.18705/1607-419X-2013-19-1-84-96

Parfenova N.S., Tanyanskiy D.A. Adiponectin: beneficial effects on metabolic and cardiovascular dysfunctions. *Arterial'naya gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2013; 19 (1): 84–96. [In Russian]. doi: 10.18705/1607-419X-2013-19-1-84-96

39. Schrieks I.C., Nozza A., Stahl B.E., Buse J.B., Henry R.R., Malmberg K., Neal B., Nicholls S.J., Ryden L., Mellbin L., Svensson A., Wedel H., Weichert A., Lincoff A.M., Tardif J.-C., Grobbee D.E., Schwartz G.G. Adiponectin, free fatty acids, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *Diabetes Care*. 2018; 41 (8): 1792–1800. doi: 10.2337/dc18-0158
40. Lincoff A.M., Tardif J.-C., Neal B., Nicholls S.J., Ryden L., Schwartz G.G., Malmberg K., Buse J.B., Henry R.R., Wedel H., Weichert A., Cannata R., Grobbee D.E. Evaluation of the dual peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha/\gamma$  agonist aleglitazar to reduce cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome and type 2 diabetes mellitus: Rationale and design of the AleCardio trial. *Am. Heart J.* 2013; 166 (3): 429–434. doi: 10.1016/j.ahj.2013.05.013
41. Mirna M., Topf A., Wernly B., Rezar R., Paar V., Jung C., Salmhofer H., Kopp K., Hoppe U.C., Schulze P.C., Kretschmar D., Schneider M.P., Schultheiss U.T., Sommerer C., Paul K., Wolf G., Lichtenauer M., Busch M. Novel biomarkers in patients with chronic kidney disease: An analysis of patients enrolled in the GCKD-study. *J. Clin. Med.* 2020; 9 (3): 886. doi: 10.3390/jcm9030886
42. Zhao C., Hu Y., Chen H., Li B., Cao L., Xia J., Yin Y. An *in vitro* evaluation of the effects of different statins on the structure and function of human gut bacterial community. *PLoS One*. 2020; 15 (3): 200–230. doi: 10.1371/journal.pone.0230200
43. Галевич А.С., Салахова Л.Р. Аторвастатин и концентрация жирных кислот в крови у больных ИБС. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2011; (1): 18–22.
- Galjovich A.S., Salakhova L.R. Atorvastatin and the concentration of fatty acids in the blood in patients with IHD. *Ateroskleroz i dislipidemii = The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2011; (1): 18–22. [In Russian].
44. Большедворская О.А., Протасов К.В., Барунова Е.В., Дворниченко В.В., Баторова Е.Р., Казанкова Е.Г. Динамика биомаркеров повреждения миокарда после внесердечных хирургических операций у больных ишемической болезнью сердца на фоне приема триметазидина МВ. *Рос. кардиол. ж.* 2017; 144 (4): 93–98.
- Bol'shedvorskaya O.A., Protasov K.V., Batunova E.V., Dvornichenko V.V., Batorova E.R., Kazankova E.G. Dynamics of biomarkers of myocardial damage after extracardiac surgery in patients with coronary heart disease while taking trimetazidine MV. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2017; 144 (4): 93–98. [In Russian].

#### Сведения об авторах:

**Оксана Витальевна Астафьева**, к.б.н., ORCID: 0000-0002-0187-3984, e-mail: astra39@list.ru  
**Зинаида Владимировна Жаркова**, ORCID: 0000-0003-0852-8574, e-mail: morikova21@mail.ru  
**Анна Леонидовна Ясенявская**, к.м.н., ORCID: 0000-0003-2998-2864, e-mail: yasen\_9@mail.ru  
**Ольга Александровна Башкина**, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-4168-4851, e-mail: bashkina1@mail.ru  
**Марина Александровна Самотруева**, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-5336-4455, e-mail: ms1506@mail.ru

#### Information about the authors:

**Oxana V. Astafyeva**, candidate of biological science, ORCID: 0000-0002-0187-3984, e-mail: astra39@list.ru  
**Zinaida V. Zharkova**, ORCID: 0000-0003-0852-8574, e-mail: morikova21@mail.ru  
**Anna L. Yasyenyavskaya**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-2998-2864, e-mail: yasen\_9@mail.ru  
**Olga A. Bashkina**, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-4168-4851, e-mail: bashkina1@mail.ru  
**Marina A. Samotrueva**, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-5336-4455, e-mail: ms1506@mail.ru

Поступила в редакцию 01.03.2021  
 После доработки 24.05.2021  
 Принята к публикации 10.06.2021

Received 01.03.2021  
 Revision received 24.05.2021  
 Accepted 10.06.2021

## Определение содержания прокальцитонина в сыворотке крови, моче, эякуляте для диагностики патологии урогенитального тракта

Д.Ю. Соснин<sup>1</sup>, К.Р. Галькович<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера  
Минздрава России

614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26

<sup>2</sup> Пермский институт повышения квалификации работников здравоохранения  
614022, г. Пермь, просп. Декабристов, 2

### Резюме

Определение концентрации прокальцитонина (ПКТ) в сыворотке крови и других биологических жидкостях используется для диагностики, мониторинга течения сепсиса и синдрома системной воспалительной реакции. Настоящий обзор суммирует данные о диагностической ценности определения ПКТ в практике уролога и андролога. Содержание ПКТ в таких биологических жидкостях, как моча и семенная плазма, почти в 10 раз больше, чем в сыворотке крови; данный феномен проявляется в физиологических условиях и при патологических процессах. Проанализирована связь клинических и лабораторных показателей воспаления с выраженностью уросепсиса. Повышенный уровень сывороточного ПКТ рассматривается как предиктор развития септического шока у пациентов при мочекаменной болезни, определяет тактику ведения больных с обструкцией мочевых путей. Изучена маркерная функция данного белка при воспалении в паренхиме почек, при злокачественных новообразованиях почек, мочевого пузыря, мочеоточника, предстательной железы и яичка, а также в диагностике перекрута яичка и орхоэпидидимита. Описаны закономерности изменения уровня ПКТ мочи в зависимости от тяжести пузырно-мочеточникового рефлюкса, выраженности проявлений воспалительной реакции. Отмечены достоверные различия в концентрации ПКТ в семенной плазме у мужчин с пониженной и нормальной фертильностью эякулята.

**Ключевые слова:** прокальцитонин, мочевыделительная система, уросепсис, моча, эякулят, семенная плазма.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки:** Галькович К.Р., e-mail: kr20211@yandex.ru

**Для цитирования:** Соснин Д.Ю., Галькович К.Р. Определение содержания прокальцитонина в сыворотке крови, моче, эякуляте для диагностики патологии урогенитального тракта. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2021; 41 (4): 15–24. doi: 10.18699/SSMJ20210402

## Determination of procalcitonin content in blood serum, urine, and ejaculate for the diagnosis of urogenital tract pathology

D.Yu. Sosnin<sup>1</sup>, K.R. Gal'kovich<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Academician Ye.A. Vagner Perm State Medical University of Minzdrav of Russia  
614990, Perm, Petropavlovskaya str., 26

<sup>2</sup> Perm Institute of Medical Workers Advanced Training  
614022, Perm, Dekabristov ave., 2

### Abstract

The determination of the concentration of procalcitonin (PCT) in blood serum and other biological fluids is used for the diagnosis and monitoring of the course of sepsis and the syndrome of a systemic inflammatory reaction. This review summarizes the data on the diagnostic value of the definition of procalcitonin in the practice of urologists and andrologists. The content of procalcitonin in such biological fluids as urine, seminal plasma is almost 10 times

higher than the level of this protein in blood serum: this phenomenon is manifested in physiological conditions and in pathological processes. The relationship of clinical and laboratory indicators of inflammation with the severity of urosepsis was analyzed. Elevated serum procalcitonin levels are considered as a predictor of septic shock in patients with urolithiasis, and determine the management tactics of patients with urinary tract obstruction. The marker function of this protein was studied in inflammation in the renal parenchyma, in malignant neoplasms of the kidneys, bladder, ureter, prostate and testis; in the diagnosis of testicular torsion and orchiepididymitis. The article describes the regular changes in the level of urinary procalcitonin depending on the severity of vesicoureteral reflux, the severity of the manifestations of the inflammatory reaction. There were significant differences in the concentration of procalcitonin in seminal plasma between the groups of men with reduced and normal ejaculate fertility.

**Key words:** procalcitonin, urinary system, urosepsis, urine, ejaculate, seminal plasma.

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

**Correspondence author:** Gal'kovich K.R., e-mail: kr20211@yandex.ru

**Citation:** Sosnin D.Yu., Gal'kovich K.R. Determination of procalcitonin content in blood serum, urine, and ejaculate for the diagnosis of urogenital tract pathology. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2021; 41 (4): 15–24. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210402

## Введение

Прокальцитонин (ПКТ) принадлежит к семейству родственных белков, в которое входят связанные с геном кальцитонина пептиды I и II, амилин, аденомодулин и кальцитонин [1, 2]. Полипептидный гормон кальцитонин и йодтиронины представляют собой гормоны щитовидной железы. Йодтиронины регулируют основной обмен, кальцитонин является одним из факторов роста, влияет на состояние обмена кальция, в тесном взаимодействии с другими гормонами участвует в процессах роста и развития костного аппарата.

ПКТ, полипептид с молекулярной массой 14500 Да, образуется в нейроэндокринных клетках человека в легких, печени, С-клетках щитовидной железы, расщепляется в обычных условиях на три молекулы: кальцитонин, катакальцин и М-концевой пептид. ПКТ впервые был описан в 1984 г., определена последовательность 116 аминокислот, входящих в его состав. ПКТ образуется из молекулы-предшественника – пре-прокальцитонина, состоящей из 141 аминокислотного остатка, путем удаления 25 аминокислотных остатков с N-конца молекулы [2]. У здоровых лиц весь ПКТ преобразуется в кальцитонин и практически не поступает в кровоток.

Указанный протеин выделяется в кровь в виде нерасщепленной молекулы при массивном воспалительном инфекционном процессе, вызванном бактериальной и грибковой микрофлорой. При этом увеличивается концентрация ПКТ в сыворотке крови, но уровень кальцитонина не повышается. Обширный воспалительный процесс инфекционного генеза инициирует клетки разного типа вырабатывать

ПКТ вне щитовидной железы (в печени, мышцах, почках, жировой ткани): на фоне эндотоксемии его продукция индуцируется провоспалительными цитокинами в крови [1].

С начала 90-х годов выполнено большое количество исследований, подтвердивших высокое диагностическое и прогностическое значение динамики ПКТ для диагностики, мониторинга течения сепсиса и синдрома системной воспалительной реакции [3–5]. В большинстве случаев концентрация данного белка изучалась в образцах сыворотки крови: в норме у здоровых взрослых людей она составляет менее 46 пг/мл. Прослеживается четкая взаимосвязь содержания ПКТ с тяжестью воспаления. При концентрации менее 0,5 нг/мл предполагается низкий риск возникновения тяжелого сепсиса и септического шока. Умеренное проявление синдрома системной воспалительной реакции, так называемая «серая зона» – от 0,5 до 2 нг/мл. В данном случае с уверенностью поставить диагноз сепсиса нельзя, необходимо в течение 6–24 часов повторить определение уровня ПКТ. Более 2 нг/мл – тяжелое течение синдрома системной воспалительной реакции, высокий риск тяжелого сепсиса или септического шока. При сывороточной концентрации ПКТ 10 нг/мл и более можно говорить о выраженном синдроме системной воспалительной реакции. Данное состояние практически всегда является следствием тяжелого бактериального сепсиса или септического шока. Высокая концентрация ПКТ связана с развитием синдрома полиорганной недостаточности, косвенно указывает на увеличение риска летального исхода [3–5].

ПКТ также обнаружен и в других биологических жидкостях: ликворе [6], слюне [7, 8],

слезной жидкости [9], моче [10], сперме [11, 12], желчи [13], перитонеальном экссудате [14], энтеральном отделяемом [15], цервико-вагинальном секрете [16], амниотической [17, 18], синовиальной [19], бронхоальвеолярной [20] жидкостях. Настоящий обзор суммирует данные о диагностической ценности определения ПКТ в практике уролога и андролога.

Одним из «грозных» осложнений воспалительных процессов в органах мочевыделительной и мочеполовой систем является уросепсис [21]. Сепсис – это патологический процесс, в основе которого лежит реакция организма в виде генерализованного воспаления на инфекцию различной природы [22, 23]. Суть его состоит в неконтролируемом выбросе эндогенных медиаторов с последующим развитием воспаления, органного системного повреждения или формированием пиемических очагов. Каждый третий случай сепсиса – это уросепсис, исход инфекционного воспаления в органах мочевыделительной и мочеполовой систем. Может возникнуть при любом гнойном урологическом заболевании, чаще развивается при нарушении уродинамики с инфекцией мочевых путей, гнойных формах пиелонефрита, остром простатите, при задержке мочеиспускания [21].

Обследованы пациенты с инфекционным процессом в мочевыводящих путях, у которых подозревался уросепсис, доказана диагностическая ценность концентрации сывороточного ПКТ для прогнозирования уросепсиса [25, 26]. По мнению авторов, при интерпретации результатов измерения ПКТ необходимо использовать всю доступную информацию о состоянии больного, рассматривать указанный маркер в совокупности с другими клиническими и лабораторными данными.

Анализ связи клинических и лабораторных показателей воспаления с выраженностью уросепсиса показал, что сывороточный уровень ПКТ достоверно коррелирует с тяжестью сепсиса у этих пациентов [27], что свидетельствует о его информативности для оценки тяжести уросепсиса и может быть учтено при выборе тактики консервативной терапии пациента, в том числе при лечении антибактериальным препаратом (доза, длительность его применения) [28]. Повышенный начальный уровень ПКТ рассматривается в качестве раннего независимого предиктора развития септического шока у пациентов с сепсисом при мочекаменной болезни [29]. Данные о содержании ПКТ в сыворотке крови могут быть использованы врачом в качестве биомаркера с целью быстрого принятия решения: следует ли немедленно перейти к отведению мочи (нефросто-

мия, мочеточниковый стент и др.) у пациентов с обструкцией мочевых путей [30, 31].

Развитию уросепсиса может способствовать также и само дренирование мочевых путей уретральными катетерами и стентами, особенно при использовании открытых дренажных систем [21]. Отмечено, что повышенный исходный уровень ПКТ является фактором риска развития послеоперационной лихорадки после чрескожной нефролитотомии у пациентов с отсутствием инфекции в посеве мочи [32]. Увеличение исходной концентрации ПКТ в сыворотке крови является также прогностическим признаком развития уросепсиса после контактной литотрипсии у больных с односторонней непроходимостью мочеточников, вызванной наличием камней [33]. При данном эндоскопическом вмешательстве повышение содержания ПКТ в совокупности со снижением количества тромбоцитов и возрастанием содержания продуктов распада фибрина указывает на возможное развитие тяжелого септического шока [34].

С целью прогнозирования течения воспаления в паренхиме почек проведено сравнение сывороточной концентрации ПКТ у пациентов с персистирующим поражением почек и с полной регрессией воспаления: в первом случае она была значительно больше [35]. Кроме того, чем выше уровень ПКТ в начальном периоде болезни, тем больше положительная корреляция с последующим повреждением почек [35]. Показано, что содержание ПКТ может служить маркером прогноза возникновения воспаления бактериальной природы у пациентов, находящихся на гемодиализе [36, 37]. В экспериментальном исследовании установлено, что уровень ПКТ значительно выше при моделировании орхоэпидидимита, чем в группе перекрута яичка [38]. В одной из клинических работ отмечена роль ПКТ как маркера возникновения сепсиса у пациентов с острым простатитом [39].

Изучена диагностическая ценность сывороточного ПКТ в ранней диагностике инфекций мочевыводящих путей и уросепсиса после трансректальной биопсии простаты [40]. Уровень ПКТ в сыворотке измеряли у всех пациентов непосредственно перед биопсией и на 2-й день после биопсии. Концентрация ПКТ до биопсии была в пределах нормы, на 2-й день после биопсии она была значительно больше у больных, у которых впоследствии развился уросепсис, по сравнению с лицами без инфекций мочевыводящих путей. Установлено, что повышенный уровень ПКТ на 2-й день после биопсии предстательной железы был достоверным предиктором уросепсиса, развившегося после указанного вмешательства [40].

Известно, что ПКТ с успехом используется в качестве маркера для выявления новообразований щитовидной железы [41] и легких [42]. Впоследствии сферой приложения исследования уровня ПКТ стала онкоурология: изучена маркерная функция данного белка при злокачественных опухолях почек [43, 44], мочевого пузыря, мочеочника и яичка [45]. Определена роль сывороточного ПКТ в качестве биомаркера для выявления рака предстательной железы у пациентов с содержанием сывороточного простат-специфического антигена от 2 до 20 нг/мл. Рак простаты был диагностирован в 32,6 % случаев, у таких больных содержание ПКТ в сыворотке было значительно больше по сравнению с группой пациентов, у которых рак не был диагностирован. Авторы рассматривают ПКТ как новый дополнительный показатель для повышения точности скрининга рака предстательной железы [46].

В диагностике заболеваний мочевыделительной и мочеполовой систем представляет интерес определение уровня ПКТ не только в сыворотке крови, но и в биологических жидкостях. Моча является второй жидкостью после крови по количеству исследованной, однако, несмотря на доступность и простоту сбора ее образцов, число публикаций о содержании ПКТ в моче крайне ограничено [10, 47–51]. В большинстве работ выявлена необычно высокая концентрация ПКТ в этой биологической жидкости, на порядок больше, чем в сыворотке. Возможной причиной высо-

кого содержания ПКТ в моче как здоровых людей, так и страдающих различными заболеваниями могут быть фильтрация ПКТ через почечные клубочки и отсутствие его реабсорбции в канальцах нефронов [47].

Так, по данным Д.А. Морозовой и соавт., концентрация ПКТ в моче здоровых детей примерно в 10 раз больше, чем в сыворотке крови (таблица) [49]. При воспалительном процессе в мочевыводящих путях (хроническом пиелонефрите) содержание данного белка в моче достоверно возросло ( $p < 0,05$ ) в сравнении со здоровыми. Однако концентрация ПКТ в моче статистически значимо не менялась на протяжении всего заболевания, оставалась повышенной как в момент обострения, так и при достижении клинической ремиссии, что, по мнению авторов, следует рассматривать как прогностический показатель опасности тубулоинтестинальных повреждений и нарушения уродинамики [49]. К сожалению, авторы статьи ограничились лишь описанием абсолютной концентрации ПКТ в 1 мл мочи, без учета степени ее концентрированности.

Более подробные данные о содержании ПКТ в моче у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом приведены в публикации Н.М. Зайковой и соавт. [50], в которой для стандартизации результатов исследования концентрация ПКТ представлена в пересчете на 1 ммоль креатинина мочи (см. таблицу). Авторы обнаружили достоверное увеличение

**Таблица.** Содержание ПКТ в моче по данным литературных источников

**Table.** The content of procalcitonin in urine according to literature data

| Нозология                                                                                                                              | Концентрация ПКТ                                                 |                                                                   | Тест-система                                                  | Ссылка |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|--------|
|                                                                                                                                        | в моче мг/л                                                      | в сыворотке или плазме крови                                      |                                                               |        |
| Хронический пиелонефрит, дети (мг/л):<br>группа сравнения, $n = 20$<br>больные до лечения, $n = 20$<br>больные после лечения, $n = 20$ | 0,3 [0,2–0,5]<br>0,5 [0,3–1,1]<br>1,1 [0,2–1,5]                  | 0,04 [0,02–0,06]<br>0,04 [0,02–0,04]<br>0,02 [0,01–0,06]          | Набор А-9004 «Прокальцитонин - ИФА – БЕСТ», ЗАО «Вектор-Бест» | [49]   |
| Пузырно-мочеточниковый рефлюкс, рефлюкс-нефропатия, $n = 25$ (нг/ммоль креатинина)                                                     | 12,68±1,37                                                       | Нет данных                                                        | Иммунохроматографический анализ (метод Brachms PCT-Q)         | [50]   |
| Инфекция мочевых путей (нг/мл):<br>нет, $n = 10$<br>есть, $n = 10$                                                                     | 0,60 (0,13–1,38);<br>Me = 0,36<br>1,40 (0,36–2,54);<br>Me = 1,25 | 4,44 (0,35–25,72);<br>Me = 1,36<br>0,40 (0,06–1,22);<br>Me = 0,24 | Нет данных                                                    | [51]   |

**Примечание.** Данные представлены в виде медианы и интерквартильного диапазона (Me [ $Q_1$ – $Q_3$ ], среднего арифметического и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ), среднего, минимального и максимального значения ( $M$  (Min–Max)).

концентрации ПКТ в моче у детей в зависимости от тяжести пузырно-мочеточникового рефлюкса. При наиболее тяжелых проявлениях заболевания содержание ПКТ было наибольшим и составило  $12,68 \pm 1,37$  нг/моль. У детей с фебрильной инфекцией в анамнезе содержание ПКТ в моче почти в 2 раза превышало его уровень у детей с изолированной лейкоцитурией (соответственно  $13,89 \pm 4,11$  и  $7,83 \pm 2,15$  нг/ммоль креатинина,  $p < 0,05$ ), а снижение скорости клубочковой фильтрации сопровождалось увеличением концентрации ПКТ в моче по сравнению с группой детей с нормальной величиной показателя [50]. Относительным недостатком работы являются использование для исследования концентрации ПКТ в моче полуколичественного иммунохроматографического метода (Brachms RCT-Q, Германия) и отсутствие данных о содержании ПКТ в сыворотке обследованных пациентов. Авторы указывают на необходимость дальнейшего исследования факторов, влияющих на содержание ПКТ в моче.

Увеличение концентрации ПКТ в моче послужило основой для разработки способа диагностики инфекции мочевыводящих путей (Патент US 20130084650) (см. таблицу) [51]. Авторы изобретения приводят данные, что высокая концентрация ПКТ в моче (больше сывороточной) свидетельствует об инфицировании мочевыводящих путей, в то время как в образцах с отрицательными результатами бактериологического анализа содержание ПКТ меньше, чем в сыворотке крови (см. таблицу) [51]. Необходимо отметить, что указанная публикация является единственной из обнаруженных нами, где сывороточная концентрация ПКТ у здоровых лиц выше, чем в моче. В значительно большем количестве печатных работ [10, 47–50] приведены данные о превышении уровня ПКТ в моче здоровых людей величины показателя в сыворотке крови.

Более скептическое мнение о диагностической ценности определения ПКТ в моче представлено в публикациях [10, 48]; так, по данным Cortes et al. [10], измерение ПКТ в моче не представляется надежным тестом для подтверждения или опровержения диагноза бактериальной инфекции мочевых путей.

У пациентов с повреждением почечной паренхимы [52] выведение ПКТ с мочой значительно снижается [48], однако скорость уменьшения его содержания в плазме слабо, хотя и статистически значимо коррелирует с почечной дисфункцией (коэффициент ранговой корреляции Спирмена  $R = -0,36$ ,  $p = 0,004$ ). Авторы сделали вывод о том, что выделение ПКТ с мочой не яв-

ляется основным механизмом его элиминации из плазмы, поэтому для диагностики септических состояний более значимо измерение концентрации данного белка в сыворотке крови, в том числе и у пациентов с выраженным повреждением почечной паренхимы [48].

До сих пор в литературе не существует достоверной информации о путях выведения ПКТ из организма, однако данный протеин обнаруживается в моче у здоровых людей [47]. Известно, что концентрация любого соединения в моче зависит от соотношения интенсивности трех процессов: клубочковой фильтрации, канальцевой реабсорции и канальцевой секреции. Принимая во внимание низкую молекулярную массу ПКТ, с большой вероятностью можно рассматривать его свободную фильтрацию в клубочках нефрона. В пользу данного факта свидетельствует сопоставимость по значениям молекулярной массы ПКТ (около 14 кДа) и цистатина С (13,4 кДа), для которого доказана свободная фильтрация в почках и высокая концентрация в конечной моче [47]. Кроме того, более высокий уровень ПКТ в конечной моче по сравнению с сывороткой крови предполагает отсутствие его заметной реабсорции и разрушения в канальцах почки. Это отличает ПКТ от другого низкомолекулярного белка – бета-2-гликопротеина, для которого характерна свободная фильтрация в клубочках почки и последующее значительное разрушение в канальцах.

Одним из факторов, от которого также зависит концентрация ПКТ в сыворотке крови, является функциональная активность почек, в частности показатель скорости клубочковой фильтрации. На это указывают более высокое содержание ПКТ у пациентов с хронической болезнью почек (стадия 3А и выше), снижение скорости элиминации ПКТ в плазме крови у пациентов при уменьшении клубочковой фильтрации [47].

Эякулят представляет собой биологическую жидкость, состоящую из взвеси сперматозоидов в секрете яичек и их придатков, которая к моменту эякуляции смешивается с секретами добавочных половых желез мужчины [11, 12]. В формировании эякулята участвуют железы уrogenитального тракта мужчины: яички и их придатки (8–10 % объема), предстательная железа (25 % объема), семенные пузырьки (65 %), бульбоуретральные и парауретральные железы (около 1 % объема), которые продуцируют секрет. Все это обуславливает разнообразие и определенную вариабельность состава данной биологической жидкости. Исследование белкового состава семенной плазмы является перспективным направлением исследований, которое позволяет детально оценить патофизиологические и патохи-

мические процессы в мужской репродуктивной системе, в перспективе разработать новые лабораторные тесты для их оценки.

Количество публикаций, посвященных исследованию ПКТ в эякуляте, немногочисленно [11, 12, 53]. Отмечено почти 10-кратное превышение содержания ПКТ в семенной плазме по сравнению с таковым в сыворотке крови [11, 12]. Концентрация ПКТ в сыворотке крови составила  $0,037 \pm 0,027$  нг/мл ( $0,032 [0,018 - 0,052]$  нг/мл) и колебалась в небольшом диапазоне: от неопределяемого низкого (менее  $0,002$  нг/мл) до  $0,106$  нг/мл. Среднее содержание ПКТ в семенной плазме было значительно выше ( $p < 0,000001$ ) ( $0,349 \pm 0,370$  нг/мл;  $0,255 [0,162 - 0,354]$  нг/мл) и колебалось в более широком диапазоне: от практически нулевого (менее  $0,002$  нг/мл) до  $2,53$  нг/мл. При оценке взаимосвязи между уровнем ПКТ в семенной плазме и сыворотке крови коэффициент корреляции Спирмена составил  $-0,24$  и характеризовался невысокой степенью достоверности ( $p = 0,0246$ ).

В ряд биологических жидкостей, например в ликвор или желчь, данный протеин может поступать из сыворотки крови в процессе экссудации. Однако необычно высокое содержание ПКТ в семенной плазме не позволяет считать данный механизм основным источником данного протеина в семенной плазме. Вероятно, в эякулят указанный белок активно продуцируется органами мужской репродуктивной системы (предстательная железа, семенные пузырьки и др.), а не проникает из крови пассивно в результате диффузии по градиенту концентрации. На это указывает намного более высокий в сравнении с кровью уровень ПКТ в семенной плазме [11, 12].

Установлены достоверные различия в концентрации ПКТ в семенной плазме между мужчинами со сниженной фертильностью эякулята, характеризовавшегося уменьшением концентрации сперматозоидов и их общего содержания, и лицами с нормальными показателями концентрации и общего содержания сперматозоидов [11, 12]. Авторы высказывают предположение, что повышенный уровень ПКТ в семенной плазме является неблагоприятным фактором, связанным со снижением фертильности спермы. Предположительно одной из причин данного феномена может являться воспалительный процесс в добавочных половых железах мужской репродуктивной системы (простатит, везикулит, эпидидимит, орхит), негативно влияющий на показатели подвижности, концентрации и общего содержания сперматозоидов. В то же время в работе [53] авторы, не обнаружив достоверных различий уровня ПКТ в образцах эякулята здоровых мужчин и мужчин с субфертильными образцами

спермы [53], сделали вывод об отсутствии клинико-диагностической ценности анализа содержания ПКТ в семенной плазме в образцах эякулята с нормальной и сниженной фертильностью.

Анализ литературы показывает, что определение содержания ПКТ в сыворотке крови, моче и эякуляте имеет важное диагностическое значение в урологической и андрологической практике. Повышенный уровень сывороточного ПКТ может выступать в роли маркера при воспалительных и неопластических процессах в органах урогенитального тракта. Окончательно не выяснен механизм «попадания» данного протеина в эякулят и мочу и, как следствие, в полной мере не определена диагностическая ценность выявления указанного белка в этих биологических жидкостях. Мы видим ограниченное количество публикаций по определению ПКТ в сперме и моче. Нередко используется менее точный, полуколичественный, метод обнаружения данного белка. Для повышения точности необходимо применять количественные методы анализа ПКТ.

По нашему мнению, в диагностике патологии урогенитального тракта на сегодняшний день определение концентрации ПКТ в сыворотке крови является более информативным и значимым в сравнении с регистрацией аналогичного показателя в эякуляте и моче. Сказанное обуславливает необходимость проведения дальнейших исследований по уточнению физиологической роли ПКТ, клинико-диагностического значения его определения в диагностике урологических и андрологических заболеваний.

## Список литературы / References

1. Звягин А.А., Демидова В.С., Смирнов Г.В. Динамика биомаркеров сепсиса как показатель эффективности интенсивной терапии. *Хирургия*. 2019; (2): 53–57. doi: 10.17116/hirurgia201902153
- Zvyagin A.A., Demidova V.S., Smirnov G.V. Dynamics of sepsis biomarkers as an indicator of the effectiveness of intensive care. *Khirurgiya = Surgery*. 2019; (2): 53–57. [In Russian]. doi: 10.17116/hirurgia201902153
2. Le Moullec J.M., Jullienne A., Chenais J., Lasmoles F., Guilana J.M., Mihaud G., Mukhtar M.S. The complete sequence of human preprocalcitonin. *FEBS*. 1984; 167: 93–97. doi: 10.1016/0014-5793(84)80839-x
3. Петрова О.В., Тарасов Д.Г., Никулина Д.М., Уртаева З.А., Мотрева А.П., Мурыгина О.И., Левина Н.Н., Литвинова И.Н., Кадыкова А.В., Торишнев Е.Ю. Значение прокальцитонина в кардиохирургической практике. *Клин. и эксперим. хирургия*. 2018; 6 (1): 51–61.

- Petrova O.V., Tarasov D.G., Nikulina D.M., Urtaeva Z.A., Motreva A.P., Mury-gina O.I., Levina N.N., Litvinova I.N., Kadykova A.V., Torishneva E.Yu. Value of pro-calcitonin in cardiosurgery practice. *Klinicheskaya i eksperimental'naya khirurgiya = Clinical and Experimental Surgery*. 2018; 6 (1): 51–61. [In Russian].
4. Siriwardena A.K., Jegatheeswaran S., Mason J.M., Baltatzis M., Chan A., Sheen A.J., O'Reilly D., Jamdar S., Deshpande R., de Liguori Carino N., Satyadas T., Qamruddin A., Hayden K., Parker M.J., Butler J., Rajai A., McIntyre B. PROCalcitonin-based algorithm for antibiotic use in Acute Pancreatitis (PROCAP): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2019; 20 (1): 463. doi: 10.1186/s13063-019-3549-3
5. Shirali A.S., Wu J.X., Zhu C.Y., Ocampo A., Tseng C.H., Du L., Livhits M.J., Leung A.M., Yeh M.W. The role of serum procalcitonin in predicting bacterial sepsis in patients with hypothyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2019; 104 (12): 5915–5922. doi: 10.1210/je.2019-01082
6. Мазанкова Л.Н., Гусева Г.Д., Моисеенкова Д.А., Молотилова Т.Н., Алешина Н.И. Дифференциально-диагностическое значение определения прокальцитонина в цереброспинальной жидкости при менингитах у детей. *Альм. клин. мед.* 2015; 42: 96–102. doi: 10/18786/2072-0505-2015-42-96-102
- Mazankova L.N., Guseva G.D., Moiseenkova D.A., Molotilova T.N., Aleshina N.I. Differential diagnostic value of the determination of procalcitonin in the cerebrospinal fluid in meningitis in children. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine*. 2015; 42: 96–102. [In Russian]. doi: 10/18786/2072-0505-2015-42-96-102
7. Redman R.S., Kerr G.S., Payne J.B., Mikuls T.R., Huang J., Sayles H.R., Becker K.L., Nylén E.S. Salivary and serum procalcitonin and C-reactive protein as biomarkers of periodontitis in United States veterans with osteoarthritis or rheumatoid arthritis. *Biotech. Histochem.* 2016; 91 (2): 77–85. doi: 10.3109/10520295.2015.1082625
8. Bassim C.W., Redman R.S., de Nucci D.J., Becker K.L., Nylén E.S. Salivary procalcitonin and periodontitis in diabetes. *J. Dent. Res.* 2008; 87 (7): 630–634. doi: 10.1177/154405910808700707
9. Гаврилова Т.В., Конькова А.Ю., Соснин Д.Ю., Черешнева М.В. Определение уровня прокальцитонина в сыворотке крови и слезной жидкости пациентов с увеитами. *Мед. альм.* 2016; 41 (1): 92–95.
- Gavrilova T.V., Kon'kova A.Yu., Sosnin D.Yu., Cheresheva M.V. Determination of the level of procalcitonin in the blood serum and tear fluid of patients with uveitis. *Meditsinskiy al'manakh = Medical Almanac*. 2016; 41 (1): 92–95. [In Russian].
10. Cortes N., Gbadebo S., Gordon K., Saeed K. Evaluation of urinary procalcitonin level for the diagnosis of bacterial urinary tract infection. *27th ECCMID: Poster presentation, Vienna/ Austria, April 2017*. P1580.
11. Соснин Д.Ю., Зубарева Н.А., Ненашева О.Ю., Кривцов А.В., Каримова Н.В., Поздин Н.В. Концентрация прокальцитонина в эякуляте и сыворотке крови здоровых мужчин и мужчин с олигозооастеноспермией. *Урология*. 2017; (1): 61–65. doi: 10.18565/urol.2017.1.61-65
- Sosnin D.Yu., Zubareva N.A., Nenasheva O.Yu., Krivtsov A.V., Karimova N.V., Pozdin N.V. The concentration of procalcitonin in the ejaculate and serum of healthy men and men with oligozoasthenospermia. *Urologiya = Urology*. 2017; (1): 61–65. [In Russian] doi: 10.18565/urol.2017.1.61-65
12. Соснин Д.Ю., Галькович К.Р., Кривцов А.Р. С-реактивный белок и прокальцитонин биологических жидкостей у мужчин с нормальной и сниженной фертильностью. *Тихоокеан. мед. ж.* 2020; (3): 68–71. doi: 10.34215/1609-1175-2020-3-68-71
- Sosnin D.Yu., Galkovich K.R., Krivtsov A.V. C-reactive protein and procalcitonin in biological liquids in men with normal and reduced fertility. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal*. 2020; (3): 68–71. [In Russian]. doi: 10.34215/1609-1175-2020-3-68-71
13. Соснин Д.Ю., Зубарева Н.А., Попова Н.Н., Ренжин А.В. Концентрация прокальцитонина в крови и желчи у больных острым холангитом. *Эксперим. и клин. гастроэнтерол.* 2018; 156 (8): 83–87.
- Sosnin D.Yu., Zubareva N.A., Popova N.N., Renzhin A.V. The concentration of procalcitonin in the blood and bile in patients with acute cholangitis. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018; 156 (8): 83–87. [In Russian].
14. Соснин Д.Ю., Зубарева Н.А., Ненашева О.Ю., Попова Н.Н. Концентрация прокальцитонина в сыворотке крови и перитонеальном экссудате после операций на брюшной полости. *Лаб. служба*. 2018; 7 (2): 29–33. doi: 10.17116/labs20187228-33
- Sosnin D.Yu., Zubareva N.A., Nenasheva O.Yu., Popova N.N. The concentration of procalcitonin in the blood serum and peritoneal exudate after abdominal surgery. *Laboratornaya sluzhba = Laboratory Service*. 2018; 7 (2): 29–33. [In Russian]. doi: 10.17116/labs20187228-33
15. Черешнев В.А., Соснин Д.Ю., Зубарева Н.А., Ненашева О.Ю., Аксенова В.М., Артемчик С.В. Концентрация прокальцитонина в крови и энтеральном отделяемом у пациентов в раннем послеоперационном периоде. *Клин. лаб. диагност.* 2014; 59 (12): 20–24.

- Chereshnev V.A., Sosnin D.Yu., Zubareva N.A., Nenasheva O.Yu., Aksenova V.M., Artemchik S.V. The concentration of procalcitonin in blood and enteric exudation in patients at early post-operation period. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2014; 59 (12): 20–24. [In Russian].
16. Kuyumcuoglu U., Kangal K., Guzel A.I., Celik Y. Clinical significance of procalcitonin in cervico-vaginal secretions of women with preterm rupture of membranes. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 2010; 37 (4): 319–321.
17. Torbé A., Czajka R. Are vaginal fluid procalcitonin levels useful for the prediction of subclinical infection in patients with preterm premature rupture of membranes? *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2005; 31 (5): 464–470. doi: 10.1111/j.1447-0756.2005.00321.x
18. Kopyra P., Seremak-Mrozikiewicz A., Drews K. Usefulness of PCT, IL-6, CRP measurement in the prediction of intraamniotic infection and newborn status in pregnant women with premature rupture of membranes. *Ginek. Pol.* 2010; 81 (5): 336–341.
19. Sa-Ngasoongsong P., Wongsak S., Jarungvittayakon C., Limsamutpetch K., Channoom T., Kawinwonggowit V. Comparison of synovial fluid and serum procalcitonin for diagnosis of periprosthetic joint infection: a pilot study in 32 patients. *Biomed. Res. Int.* 2018; 2018: 8351308. doi: 10.1155/2018/8351308
20. Linssen C.F., Bekers O., Drent M., Jacobs J.A. C-reactive protein and procalcitonin concentrations in bronchoalveolar lavage fluid as a predictor of ventilator-associated pneumonia. *Ann. Clin. Biochem.* 2008; 45 (3): 293–298. doi: 10.1258/acb.2007.007133
21. Учваткин Г.В., Гайворонский Е.А. Уросепсис – актуальная проблема современной урологии. *Урол. ведомости*. 2017; 7 (5): 116–117.
- Uchvatkin G.V., Gajvoronskij E.A. Urosepsis – an actual problem of modern urology. *Urologicheskie ведомости = Urology Reports*. 2017; 7 (5): 116–117. [In Russian].
22. L'Heureux M., Sternberg M., Brath L., Turlington J., Kashouris M.G. Sepsis-induced cardiomyopathy: a comprehensive review. *Curr. Cardiol. Rep.* 2020; 22 (5): 35. doi: 10.1007/s11886-020-01277-2
23. Полякова А.С., Бакрадзе М.Д., Таточенко В.К., Гадлия Д.Д. Диагностическая ценность определения уровня прокальцитонина в практике инфекциониста. *Вопр. соврем. педиатрии*. 2017; 16 (4): 334–341. doi: 10.15690/vsp.v16i4.1781
- Polyakova A.S., Bakradze M.D., Tatochenko V.K., Gadliya D.D. Diagnostic value of determining the level of procalcitonin in the practice of an infectious disease specialist. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics*. 2017; 16 (4): 334–341. [In Russian]. doi: 10.15690/vsp.v16i4.1781
24. Шипицына И.В., Осипова Е.В., Люлин С.В., Свириденко А.С. Диагностическая ценность прокальцитонина в посттравматическом периоде у пациентов с политравмой. *Политравма*. 2018; (1): 47–51.
- Shipitsyna I.V., Osipova E.V., Lyulin S.V., Sviridenko A.S. Diagnostic value of procalcitonin in the post-traumatic period in patients with polytrauma. *Politravma = Polytrauma* 2018; (1): 47–51. [In Russian].
25. Hosokawa Y., Shimizu T., Owari T., Otsuka K., Hayashi Y., Fujimoto K. Clinical evaluation of urosepsis in Tane General Hospital; clinical utility of measurement of procalcitonin. *Hinyokika Kyo.* 2017; 63 (7): 259–262. doi: 10.14989/ActaUrolJap\_63\_7\_259
26. Kuil S.D., Hidad S., Fischer J.C., Harting J., Hertogh C.M., Prins J.M., van Leth F., de Jong M.D., Schneeberger C. Sensitivity of point-of-care testing C reactive protein and procalcitonin to diagnose urinary tract infections in Dutch nursing homes: PROGRESS study protocol. *BMJ Open*. 2019; 9 (8): e031269. doi: 10.1136/bmjopen-2019-031269
27. Tan L., Yang C., Yang X., Wang Y., Cai G., Cao Z., Huang C., Xu D. Association of inflammatory indices with the severity of urinary sepsis: analysis of 70 cases. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2019; 39 (1): 93–99. doi: 10.12122/j.issn.1673-4254.2019.01.15
28. Hosokawa Y., Takenaga M., Itami Y., Shinohara M., Takada S., Hayashi Y., Hashimura M., Fujimoto K., Hirao Y. Clinical utility of measurement of procalcitonin for diagnosis of urosepsis. *Hinyokika Kyo.* 2012; 58 (10): 539–542.
29. Ko Y.H., Ji Y.S., Park S.Y., Kim S.J., Song P.H. Procalcitonin determined at emergency department as an early indicator of progression to septic shock in patient with sepsis associated with ureteral calculi. *Int. Braz. J. Urol.* 2016; 42 (2): 270–276. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2014.0465
30. Sugimoto K., Adomi S., Koike H., Esa A. Procalcitonin as an indicator of urosepsis. *Res. Rep. Urol.* 2013; (5): 77–80. doi: 10.2147/RRU.S42711
31. Sugimoto K., Shimizu N., Matsumura N., Oki T., Nose K., Nishioka T., Uemura H. Procalcitonin as a useful marker to decide upon intervention for urinary tract infection. *Infect. Drug. Resist.* 2013; (6): 83–86. doi: 10.2147/IDR.S47161
32. Li D., Sha M., Chen L., Xiao Y., Lu J., Shao Y. A preliminary study: the role of preoperative procalcitonin in predicting postoperative fever after mini-percutaneous nephrolithotomy in patients with a negative baseline urine culture. *Urolithiasis*. 2019; 47 (5): 455–460. doi: 10.1007/s00240-019-01115-3
33. Xu C.G., Guo Y.L. Diagnostic and prognostic values of BMPER in patients with urosepsis following ureteroscopic lithotripsy. *Biomed. Res. Int.* 2019; 2019: 8078139. doi: 10.1155/2019/8078139

34. Kato H., Shibata Y., Suzuki T., Ito K., Suzuki K. Septic shock following flexible transurethral lithotripsy showing favourable response after multidisciplinary treatment mainly composed of recombinant thrombomodulin: a case report. *Hinyokika Kyo*. 2012; 58 (9): 499–502.
35. Kotoula A., Gardikis S., Tsalkidis A., Mantadakis E., Zissimopoulos A., Deftereos S., Tripsianis G., Manolas K., Chatzimichael A., Vaos G. Comparative efficacies of procalcitonin and conventional inflammatory markers for prediction. *Urology*. 2009; 73 (4): 782–786. doi: 10.1016/j.urology.2008.10.042
36. Mori K., Noguchi M., Sumino Y., Sato F., Miyata H. Use of procalcitonin in patients on chronic hemodialysis: procalcitonin is not related with increased serum calcitonin. *ISRN Urol*. 2012; 2012: 431859. doi: 10.5402/2012/431859
37. Ceccarelli G., Alessandri F., Sargentini V., D'Alessandro M.D., Spaziante M., Bachetoni A., Morabito S., Venditti M. Impact of continuous renal replacement therapy (CRRT) and other extracorporeal support techniques on procalcitonin guided antibiotic therapy in critically ill patients with septic shock. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2019; 57 (5): e86–e87. doi: 10.1515/cclm-2018-0685
38. Yamis S., Gedik A., Sahin H., Batun S., Nergiz Y., Bircan K. Is procalcitonin valuable in the differential diagnosis of testicular torsion and epididymo-orchitis. *Saudi Med. J.* 2010; 31 (2): 170–174.
39. Ahn H.K., Koo K.C., Chung B.H., Lee K.S. Comparison of the delta neutrophil index with procalcitonin, erythrocyte sedimentation rate, and C-reactive protein as predictors of sepsis in patients with acute prostatitis. *Prostate Int.* 2018; 6 (4): 157–161. doi: 10.1016/j.pnrl.2018.05.001
40. Canat H.L., Can O., Atalay H.A., Akkaş F., Ötünçtemur A. Procalcitonin as an early indicator of urosepsis following prostate biopsy. *Aging Male*. 2020; 23 (5): 431–436. doi: 10.1080/13685538.2018.1512964
41. Trimboli P., Lauretta R., Barnabei A., Valabrega S., Romanelli F., Giovannella L., Appetecchia M. Procalcitonin as a postoperative marker in the follow-up of patients affected by medullary thyroid carcinoma. *Int. J. Biol. Markers*. 2018; 33 (2): 156–160. doi: 10.1177/1724600817747518
42. Patout M., Salaün M., Brunel V., Bota S., Cauliez B., Thiberville L. Diagnostic and prognostic value of serum procalcitonin concentrations in primary lung cancers. *Clin. Biochem.* 2014; 47 (18): 263–267. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2014.09.002
43. Takahashi S. Editorial comment to differential diagnosis between bacterial infection and neoplastic fever in patients with advanced urological cancer: The role of procalcitonin. *Int. J. Urol.* 2014; 21 (1): 101–107. doi: 10.1111/iju.12197
44. Hamidi N., Gökçe M.I., Süer E., Baltaci S. Evaluation of increased preoperative serum high sensitive C-reactive protein and procalcitonin levels on grade and stage of clear cell renal cell carcinoma. *Clin. Nephrol.* 2015; 83 (4): 225–230. doi: 10.5414/CN108448
45. Kurimura Y., Takahashi S., Hiyama Y., Uehara T., Ichihara K., Hashimoto J., Nishiyama N., Kitamura H., Masumori N. Significance of procalcitonin measurement in cases with febrile condition during chemotherapy for urological cancer. *Hinyokika Kyo*. 2015; 61 (4): 141–145.
46. Canat L., Atalay H.A., Can O., Alkan İ., Ötünçtemur A. Serum procalcitonin levels in prostate cancer: A new biomarker? *Urologia*. 2018; 85 (2): 46–50. doi: 10.1177/0391560317752600
47. Соснин Д.Ю., Ненашева О.Ю., Зубарева Н.А., Ренжин А.В., Галькович К.Р. Концентрация прокальцитонина в моче и крови у здоровых людей. *Перм. мед. ж.* 2019; 36 (5): 35–43. doi: 10.17816/pmj36535-43
- Sosnin D.Yu., Nenasheva O.Yu., Zubareva N.A., Renzhin A.V., Galkovich K.R. The concentration of procalcitonin in the urine and blood in healthy people. *Permskiy meditsinskiy zhurnal = Perm Medical Journal*. 2019; 36 (5): 35–43. [In Russian]. doi: 10.17816/pmj36535-43
48. Meisner M., Lohs T., Huettemann E., Schmidt J., Hueller M., Reinhart K. The plasma elimination rate and urinary secretion of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2001; 18 (2): 79–87. doi: 10.1046/j.0265-0215.2000.00783.x
49. Морозова Д.А., Вараксин Н.А., Захарова Н.Б., Офицеров В.И., Морозова О.Л., Лакомова Д.Ю. Исследование ряда биомаркеров в моче и сыворотке крови детей в динамике лечения хронического пиелонефрита. *Новости «Вектор-Бест»*. 2012; (4): 9–13.
- Morozova D.A., Varaksin N.A., Zakharova N.B., Ofitserov V.I., Morozova O.L., Lakomova D.Yu. Study of a number of biomarkers in the urine and blood serum of children in the dynamics of treatment of chronic pyelonephritis. *Novosti «Vektor-Best» = News of «Vektor-Best»*. 2012; (4): 9–13. [In Russian].
50. Зайкова Н.М., Длин В.В., Синицына Л. Прокальцитонин в моче – как маркер тяжести повреждения почечной ткани у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом. *Нефрология*. 2012; (4): 69–74. doi: 10.24884/1561-6274-2012-16-4-69-74
- Zajkova N.M., Dlin V.V., Sinitsyna L. Procalcitonin in the urine – as a marker of the severity of kidney tissue damage in children with vesicoureteral reflux. *Nefrologiya = Nephrology*. 2012; (4): 69–74. [In Russian]. doi: 10.24884/1561-6274-2012-16-4-69-74
51. Giunta F., Forfori F., Seri G. Molecular markers for urinary tract infections. *US* 20130084650 A1, 04.04.2013.
52. Ковалькова Н.А., Худякова А.Д., Щербакова Л.В., Васькина Е.А., Денисова Д.В., Рагино Ю.И.,

- Воевода М.И. Изменения скорости клубочковой фильтрации у молодых лиц: популяционные данные. *Сиб. науч. мед. ж.* 2020; 40 (2): 91–97. doi: 10.15372/SSMJ20200213
- Kovalkova N.A., Khudyakova A.D., Shcherbakova L.V., Vaskina E.A., Denisova D.V., Ragino Yu.I., Voevoda M.I. Changes in glomerular filtration rate in young adults: population data. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020; 40 (2): 91–97. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20200213
53. Slavakis A., Papadimas J. Procalcitonin: does it play a role in malt reproduction? *Fertil Steril*. 2000; 74 (6): 1227–1228. doi:10.1016/s0015-0282(00)01588-0

#### **Сведения об авторах:**

**Дмитрий Юрьевич Соснин**, д.м.н., ORCID: 0000-0002-1232-8826, e-mail: sosnin\_dm@mail.ru

**Константин Романович Галькович**, к.м.н., ORCID: 0000-0001-9039-7117, e-mail: kr20211@yandex.ru

#### **Information about the authors:**

**Dmitriy Yu. Sosnin**, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-1232-8826, e-mail: sosnin\_dm@mail.ru

**Konstantin R. Gal'kovich**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-9039-7117, e-mail: kr20211@yandex.ru

*Поступила в редакцию 09.02.2021*

*После доработки 18.04.2021*

*Принята к публикации 12.05.2021*

*Received 09.02.2021*

*Revision received 18.04.2021*

*Accepted 12.05.2021*

# Миллиметровые волны и стандарт 5G: дополнение к обзору

С.В. Яргин

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

## Резюме

Телекоммуникационные системы пятого поколения (5G) внедряются во всем мире. В настоящей статье приведены соображения в пользу того, что миллиметровые волны, используемые в соответствии со стандартом 5G, не обладают большим повреждающим действием на единицу поглощенной энергии, чем инфракрасное излучение. Убедительные доказательства и теоретические соображения в пользу канцерогенного или повреждающего (до уровня термического повреждения) действия миллиметровых волн в литературе отсутствуют. Чрезмерно строгие правила техники безопасности вредны для экономики и создают неудобства в повседневной жизни. Результаты эпидемиологических исследований важны, но нужно уделять больше внимания уклонам и мешающим факторам. Получить достоверные результаты можно с помощью исследований на животных с регистрацией продолжительности жизни. Для того чтобы выводы были применимыми к использованию мобильной связи или профессиональной деятельности, мощности доз в экспериментах должны быть сравнимыми с таковыми у человека.

**Ключевые слова:** электромагнитное излучение радиочастотного диапазона, миллиметровые волны, стандарт 5G, мобильная связь, канцерогенный эффект.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки:** Яргин С.В., e-mail: sjargin@mail.ru

**Для цитирования:** Яргин С.В. Миллиметровые волны и стандарт 5G: дополнение к обзору. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2021; 41 (4): 25–29. doi: 10.18699/SSMJ20210403

# Millimeter waves and 5G standard: addition to the review

S.V. Jargin

*Peoples' Friendship University of Russia  
117198, Moscow, Miklukho-Maklay str., 6*

## Abstract

The fifth generation (5G) telecommunication systems are about to be implemented worldwide. It is argued here that millimeter waves used in 5G cannot be more harmful per unit of absorbed energy than infrared radiation. In the literature, there is neither convincing evidence nor theoretical considerations in favor of carcinogenic or damaging (up to the level of thermal damage) effects of millimeter waves. Excessively strict safety regulations are unfavorable for the economy and everyday life. Epidemiological data are important; but more attention should be given to potential bias and confounding factors. Large-scale animal experiments with the registration of average life duration would be a reliable way to determine the net harm. The doses and exposure duration in animals must be comparable to those in related human populations to make results extrapolable to humans.

**Key words:** radiofrequency electromagnetic fields, millimeter waves, 5G standard, mobile phones, carcinogenicity.

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

**Correspondence author:** Jargin S.V., e-mail: sjargin@mail.ru

**Citation:** Jargin S.V. Millimeter waves and 5G standard: addition to the review. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2021; 41 (4): 25–29. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210403

Недавно опубликованы обзоры экспериментальных и эпидемиологических исследований предполагаемого канцерогенного и повреждающего действия электромагнитного излучения радиочастотного диапазона (ЭМИ РЧ) [1, 2]. В настоящей статье речь пойдет о миллиметровых волнах (МВ), которые используются в средствах связи нового поколения (стандарт 5G). МВ, которые в электромагнитном спектре соседствуют с инфракрасным излучением, характеризуются малой глубиной проникновения в живые ткани, поглощаются кожей и слизистыми оболочками [3]. Литература на данную тему противоречива, качество многих исследований невысокое [4, 5]; имеется много сообщений сомнительной достоверности. С помощью метаанализа для МВ выявлена статистически достоверная ( $p < 0,05$ ) отрицательная корреляция между показателем качества (quality score) исследований и эффективностью облучения (effect size) [4]. Подобная тенденция неоднократно отмечалась для ЭМИ РЧ в целом [1]. В этих условиях увеличивается значение теоретических аргументов.

Обычные (термические) реакции получают энергию активации за счет термического возбуждения в результате случайных столкновений молекул, фотохимические – от поглощения фотонов молекулами. Поглощение может вести к электронному возбуждению молекул, но энергия может также рассеиваться в виде тепла. Рассеивание преобладает при низких энергиях фотонов (квантов), недостаточных для возбуждения молекул. Согласно закону Гротгуса – Дрейпера, только поглощенное излучение может вызывать фотохимические реакции. Согласно закону Штарка – Эйнштейна, в процессе возбуждения молекула поглощает один фотон. При воздействии лазера возможно поглощение молекулой нескольких квантов [6]. Как правило, для инициации фотохимических реакций необходимо излучение видимого или ультрафиолетового диапазона. Инфракрасные фотоны лазерного излучения также могут инициировать реакции. Кванты МВ имеют еще меньшую энергию, чем инфракрасные. Убедительные доказательства участия фотохимических или нетепловых механизмов повреждения тканей или ДНК под действием МВ отсутствуют.

Это относится также к образованию свободных радикалов кислорода, которое обсуждается как возможный механизм действия ЭМИ РЧ. Радикалы могут образовываться в результате диссоциации молекул под действием света или тепла, т.е. фотохимических и термических реакций. Гипертермия сама по себе может вызвать образование активных форм кислорода. Сообщалось о нарушении

репарации ДНК и повышении риска опухолей при частом перегреве профессионального или рекреационного характера. С другой стороны, имеются данные, что ЭМИ РЧ защищают от окислительного повреждения живых тканей [7]; подробности и ссылки – в обзорах [1, 2]. Отсутствуют какие-либо доводы в пользу того, что нагрев под действием МВ вызывает более интенсивный окислительный стресс, чем нагрев иным способом. Теоретически нет оснований ожидать от ЭМИ РЧ большего повреждающего действия на единицу поглощенной энергии или температуры, чем от инфракрасных лучей, с которыми МВ соседствуют в спектре.

Согласно заключению Международного агентства по изучению рака (IARC), заболеваемость опухолями головного мозга не отреагировала на глобальное распространение мобильной связи [7]. По мнению экспертов Научного комитета по новым и вновь выявленным рискам для здоровья (SCENIHR) и Международной комиссии по защите от неионизирующего излучения (ICNIRP), эпидемиологические исследования в целом не подтверждают повышения риска опухолей вследствие использования сотовых телефонов [8, 9]. Эпидемиологические данные противоречивы; в них не исключены уклоны (bias): дозозависимый отбор и самоотбор, ошибки памяти и др. [10, 11]. Если бы канцерогенный эффект ЭМИ РЧ был сколько-нибудь существенным, то показатели заболеваемости были бы выше в тех регионах, где давно используются бытовые и промышленные источники ЭМИ РЧ. Частота глиомы в США мало изменилась за период с 1992 по 2008 г. [12, 13], несмотря на быстрый рост популярности мобильных телефонов. Некоторое увеличение заболеваемости в отдельных странах и возрастных группах не имело четкой временной связи с их использованием. Представляется вероятным, что увеличение зарегистрированной заболеваемости обусловлено прогрессом методов визуализации и качества диагностики. Суммарное время использования мобильных телефонов могло быть связано с уровнем дохода [14, 15], который, в свою очередь, ассоциирован с качеством медицинского наблюдения и диагностики. Этот уклон может объяснить корреляции доза – эффект.

В отличие от солнечного излучения и инфракрасных обогревателей, МВ в повседневной жизни не вызывают значительного нагрева живых тканей. В литературе обсуждаются канцерогенные и иные вредные эффекты ЭМИ РЧ нетепловой интенсивности [3]. Вместе с тем ультра- и крайне высокочастотная (УВЧ, КВЧ) диатермия широко использовалась для лечения синусита,

тонзиллита и т.п. у детей и взрослых с 1960-х годов [16, 17]. О повышении риска онкологических и офтальмологических заболеваний после УВЧ-терапии не сообщалось, хотя избыточная экспозиция тканей мозга и глаза в принципе не исключена [8].

Опасения по поводу МВ включают следующее. Наличие потовых желез может привести к локальному повышению поглощения энергии [18]. Следует отметить, что первичный пот почти изотоничен плазме крови, а конечный пот, выделяемый на поверхность кожи, становится гипотоническим после реабсорбции ионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$  в протоке [19]. Соответственно, электропроводность потовых протоков не должна существенно отличаться от таковой капилляров и других сосудов. Предпочтительный нагрев потовых протоков, если и имеет место, едва ли вызовет повреждение (иначе МВ можно было бы испытать как средство от гипергидроза). Те же соображения относятся к инфракрасному излучению.

Еще один повод для озабоченности состоит в том, что беспроводные устройства могут передавать пакеты МВ продолжительностью от нескольких миллисекунд до секунд. Даже если усредненная по времени и площади поглощаемая мощность находится в допустимых пределах, предполагается возможность температурных пиков с повреждающим действием [20]. Данный вопрос следует поставить перед экспериментаторами: могут ли импульсные ЭМИ РЧ с определенными характеристиками (плотность потока энергии, отношение пиковой мощности к ее среднему значению) повреждать живые ткани. Для МВ исследования будут проще, чем для прочих ЭМИ РЧ, ввиду малой глубины проникновения, так что достаточно будет измерять температуру на поверхности.

Можно с уверенностью предположить, что повреждение кожи и слизистых оболочек под действием МВ будет зависеть от измеряемой температуры как и при любом нагреве. Сообщалось, например, что импульсное и непрерывное облучение МВ с одинаковой эффективностью вызывали катаракты у кроликов [21]. В отношении органа зрения отметим, что развитие катаракты и других повреждений при уровнях ЭМИ РЧ ниже теплового не подтверждается [21, 22]. Эксперименты с облучением всего тела (far field) показали, что у кроликов катаракта образуется только при облучении МВ на уровне, близком к летальному. При локальном облучении (near field) пороговые условия для возникновения катаракты у кроликов были определены как 150 Вт/кг в течение 30 минут, что сопровождалось повышением температуры до 41 °C и выше в хрусталике или рядом с ним.

У обезьян даже при таком воздействии катаракты не возникали [21]. Гипотермия предотвращала развитие катаракт у кроликов, что подтверждает термический механизм повреждения хрусталика при микроволновом облучении [23]. Облучение с вышеуказанными характеристиками значительно превышает предельно допустимые уровни [24].

Воздействие на головной мозг и глаз можно исследовать на крупных животных с имитацией, например, УВЧ-терапии области головы и шеи. Кроме того, необходимо исследовать возможность появления повреждающих горячих точек вследствие интерференции волн в неподвижном облучаемом теле применительно к УВЧ-терапии или такой «экстремальной» ситуации, как спящий ребенок с прижатым к уху излучающим телефоном. Опасения в отношении головного мозга, сетчатки глаза, других глубоко расположенных органов и тканей не имеют оснований при облучении МВ ввиду малой глубины их проникновения. Наконец, нужно отметить мистификацию вокруг данной темы. Анализировать соответствующую литературу не имеет смысла, приведем лишь несколько цитат: «Воздействие внешнего МВ индуцирует акустоэлектрические волны в клеточных мембранах», «Биологические эффекты не зависят от интенсивности МВ», «Распространение МВ происходит по каналам, которые описаны в традиционной китайской медицине» [25].

## Заключение

Убедительные доказательства и теоретические соображения в пользу канцерогенного или повреждающего (до уровня термического повреждения) действия МВ в литературе отсутствуют. Результаты эпидемиологических исследований важны, но нужно уделять больше внимания уклонам (bias) и мешающим факторам. Большое число наблюдений не предохраняет от систематических ошибок. Получить достоверные результаты можно с помощью исследований на животных с регистрацией продолжительности жизни. Неинвазивные эксперименты такого рода этически приемлемы, технически просты, позволяют объективно оценивать зависимость доза – эффект. Прижизненное и посмертное исследование отдельных животных сопровождается затратами, которые можно направить на увеличение числа наблюдений с целью повышения статистической достоверности. Средняя продолжительность жизни облученных самцов крыс в исследовании высокого качественного уровня была выше, чем в контроле [26], что может отражать благоприятное действие малых доз ЭМИ РЧ в соответствии с

концепцией гормезиса. Подробный комментарий и ссылки приведены в обзорах [1, 2]. Очевидно, что средняя продолжительность жизни лучше отражает суммарное вредное действие, чем частота связанных с возрастом редких опухолей. Время облучения крыс (9 ч/сут) в исследовании [26] было больше, чем у пользователей мобильных телефонов; у многих животных отмечено измеримое повышение температуры тела. Для того чтобы выводы были применимыми к использованию мобильной связи или профессиональной деятельности, мощности доз в экспериментах должны быть сравнимыми с таковыми у человека.

## Список литературы / References

1. Яргин С.В. О биологическом действии электромагнитного излучения радиочастотного диапазона. *Сиб. науч. мед. ж.* 2019; 39 (5): 52–61. doi: 10.15372/ssmj20190506
2. Jargin S.V. On the biological effects of radiofrequency electromagnetic fields. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2019; 39 (5): 52–61. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20190506
3. Jargin S.V. Radiofrequency radiation: carcinogenic and other potential risks. *J. Radiat. Oncol.* 2020; 9: 81–91. doi: 10.1007/s13566-020-00425-z
4. Григорьев Ю.Г. Стандарт 5G – технологический скачок вперед в сотовой связи: будет ли проблема со здоровьем у населения? (погружение в проблему). *Радиаци. биол. Радиоэкол.* 2020; 60 (6): 627–634. doi: 10.31857/S0869803120060181
5. Grigoriev Yu.G. 5g standard – technological leap ahead for cellular communication. Will there be a problem with the health of the population? (diving in problem). *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya = Radiation Biology. Radioecology*. 2020; 60 (6): 627–634. [In Russian]. doi: 10.31857/S0869803120060181
6. Wood A., Mate R., Karipidis K. Meta-analysis of in vitro and in vivo studies of the biological effects of low-level millimetre waves. *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.* 2021; 31 (4): 606–613. doi: 10.1038/s41370-021-00307-7
7. Karipidis K., Mate R., Urban D., Tinker R., Wood A. 5G mobile networks and health—a state-of-the-science review of the research into low-level RF fields above 6 GHz. *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.* 2021; 31 (4): 585–605. doi: 10.1038/s41370-021-00297-6
8. Панченко П.А. Фотохимические реакции. М.: РХТУ им. Д.И. Менделеева, 2017. 132 с.
9. Panchenko P.A. Photochemical reactions. Moscow, 2017. 132 p. [In Russian].
10. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Non-ionizing radiation, Part 2: Radiofrequency electromagnetic fields. *IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum.* 2013; 102 (Pt 2): 1–460.
11. Scientific Committee on Emerging Newly Identified Health Risks. Opinion on potential health effects of exposure to electromagnetic fields. *Bioelectromagnetics*. 2015; 36 (6): 480–484. doi: 10.1002/bem.21930
12. Swerdlow A.J., Feychting M., Green A.C., Lee-Kheifets L.K., Savitz D.A. International commission for non-ionizing radiation protection standing committee on epidemiology. Mobile phones, brain tumours, and the interphone study: Where are we now? *Environ. Health Perspect.* 2011; 119 (11): 1534–1538. doi: 10.1289/ehp.1103693
13. Jargin S.V. Hormesis and radiation safety norms: Comments for an update. *Hum. Exp. Toxicol.* 2018; 37 (11): 1233–1243. doi: 10.1177/0960327118765332
14. Vrijheid M., Deltour I., Krewski D., Sanchez M., Cardis E. The effects of recall errors and of selection bias in epidemiologic studies of mobile phone use and cancer risk. *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.* 2006; 16 (4): 371–384. doi: 10.1038/sj.jes.7500509
15. Inskip P.D., Hoover R.N., Devesa S.S. Brain cancer incidence trends in relation to cellular telephone use in the United States. *Neuro-Oncol.* 2010; 12 (11): 1147–1151. doi: 10.1093/neuonc/noq077
16. Little M.P., Rajaraman P., Curtis R.E., Devesa S.S., Inskip P.D., Check D.P., Linet M.S. Mobile phone use and glioma risk: Comparison of epidemiological study results with incidence trends in the United States. *BMJ.* 2012; 344: e1147. doi: 10.1136/bmj.e1147
17. Текшева Л.М., Барсукова Н.К., Чумичева О.А., Хатит З.Х. Гигиенические аспекты использования сотовой связи в школьном возрасте. *Гигиена и сан.* 2014; (2): 60–65.
18. Teksheva L.M., Barsukova N.K., Chumicheva O.A., Khatit Z.Kh. Hygienic aspects of cellular communication in school age. *Gigiena i sanitariya = Hygiene and Sanitation*. 2014; (2): 60–65. [In Russian].
19. Schüz J., Jacobsen R., Olsen J.H., Boice J.D. Jr., McLaughlin J.K., Johansen C. Cellular telephone use and cancer risk: Update of a nationwide Danish cohort. *J. Natl. Cancer Inst.* 2006; 98 (23): 1707–1713. doi: 10.1093/jnci/djj464
20. Николаевская В.П. Применение микроволновой терапии у больных хроническим тонзиллитом. *Вестн. оториноларингол.* 1966; 28 (6): 31–34.
21. Nikolaevskaya V.P. The use of microwave therapy in patients with chronic tonsillitis. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 1966; 28 (6): 31–34. [In Russian].
22. Поважная Е.Л., Мамбеталиева А.С. КВЧ-терапия в профилактике острых респираторных заболеваний у детей с хроническими ЛОР- и аллергическими заболеваниями. *Вопр. курорт., физиотерапии и лечеб. физ. культуры.* 2010; (5): 17–21.

- Povazhnaia E.L., Mambetalieva A.S. Extremely high frequency therapy for the prevention of acute respiratory diseases in children with chronic ENT and allergic diseases. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kul'tury = Problems of Balneology, Physiotherapy, and Exercise Therapy*. 2010; (5): 17–21.
18. Betzalel N., Ben Ishai P., Feldman Y. The human skin as a sub-THz receiver - Does 5G pose a danger to it or not? *Environ. Res.* 2018; 163: 208–216. doi: 10.1016/j.envres.2018.01.032
19. Baker L.B. Physiology of sweat gland function: The roles of sweating and sweat composition in human health. *Temperature (Austin)*. 2019; 6 (3): 211–259. doi: 10.1080/23328940.2019.1632145
20. Neufeld E., Kuster N. Systematic derivation of safety limits for time-varying 5G radiofrequency exposure based on analytical models and thermal dose. *Health Phys.* 2018; 115 (6): 705–711. doi: 10.1097/HP.0000000000000930
21. Elder J.A. Ocular effects of radiofrequency energy. *Bioelectromagnetics*. 2003; (Suppl. 6): S148–S161. doi: 10.1002/bem.10117
22. Кудряшов Ю.Б., Перов Ю.Ф., Рубин А.Б. Радиационная биофизика. М.: Физматлит, 2008. 184 с.
- Kudryashov Yu.B., Perov Yu.F., Rubin A.B. Radiation biophysics. Moscow: Fizmatlit, 2008. 184 p. [In Russian].
23. Kramar P.O., Emery A.F., Guy A.W., Lin J.C. The ocular effects of microwaves on hypothermic rabbits: a study of microwave cataractogenic mechanisms. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1975; 247: 155–165. doi: 10.1111/j.1749-6632.1975.tb35992.x
24. Yu Y., Yao K. Non-thermal cellular effects of low-power microwave radiation on the lens and lens epithelial cells. *J. Int. Med. Res.* 2010; 38 (3): 729–736. doi: 10.1177/147323001003800301
25. Резункова О.П. Экологические (биотропные) особенности миллиметрового диапазона. СПб.: СПбГУТ, 2015. 172 с.
- Rezunkova O.P. Ecological (biotropic) features of the millimeter diapason. Saint-Petersburg, 2015. 172 p. [In Russian].
26. National Toxicology Program. Toxicology and carcinogenesis studies in Sprague Dawley (Hsd: Sprague Dawley SD) rats exposed to whole-body radio frequency radiation at a frequency (900 MHz) and modulations (GSM and CDMA) used by cell phones. *Natl. Toxicol. Program Tech. Rep. Ser.* 2018; (595): NTP-TR-595. doi: 10.22427/NTP-TR-595

## Сведения об авторе

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

## Information about the author

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

Поступила в редакцию 28.04.2021

Принята к публикации 19.05.2021

Received 28.04.2021

Accepted 19.05.2021

## Нейроглобин в нейронах мозга крысы

Е.В. Узлова, С.М. Зиматкин

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

### Резюме

Нейроглобин является металлопротеином, экспрессирующимся преимущественно в нервной системе и участвующим в функционировании клеток в норме и при патологии. Несмотря на многочисленные исследования, сведения о его региональном распределении неоднозначны. **Цель исследования** – выявление закономерностей и особенностей регионального распределения нейроглобина в нейронах всех структур мозга крысы с количественной оценкой его содержания на клеточном уровне. **Материал и методы.** В исследовании использовано 5 беспородных белых крыс-самцов, содержащихся в стандартных условиях. После декапитации, фиксации, обезвоживания и заключения в парафин изготавливались фронтальные серийные срезы. Один срез серии окрашивали по Нисслю для идентификации структур по стереотаксическому атласу, второй – иммуногистохимически на нейроглобин. Цитофотометрически изучено 100 структур мозга, иммунореактивность нейроглобина выражали в единицах оптической плотности  $\times 10^3$  (условные единицы). **Результаты и их обсуждение.** Выделено четыре уровня содержания нейроглобина в нейронах – низкий, умеренный, высокий и очень высокий. Структур без нейроглобина не обнаружено. В исследованных структурах мозга его содержание варьирует в пределах от 140–160 до 459–497 условных единиц. В абсолютном большинстве структур обнаружено низкое и умеренное количество нейроглобина. Среди отделов головного мозга наблюдается возрастание содержания металлопротеина в направлении: конечный мозг – промежуточный мозг – средний мозг – мост и продолговатый мозг. Наиболее широкий разброс значений характерен для конечного мозга, моста и продолговатого мозга. В мозжечке наибольшие значения демонстрируют вставочное ядро и клетки Пуркинье пирамиды. **Заключение.** Нейроглобин содержится в нейронах всех отделов головного и спинного мозга крысы. Количество металлопротеина зависит от филогенетического возраста: в головном мозге его содержание возрастает в переднезаднем направлении, а структуры палеокортекса содержат больше нейроглобина, чем структуры неокортекса. В мозжечке большее количество нейроглобина содержат структуры палеоцереbellума.

**Ключевые слова:** нейроглобин, иммуногистохимия, нейроны, головной мозг, спинной мозг, крыса.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки:** Узлова Е.В., e-mail: uzlovaliza@gmail.com

**Для цитирования:** Узлова Е.В., Зиматкин С.М. Нейроглобин в нейронах мозга крысы. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2021; 41 (4): 30–39. doi: 10.18699/SSMJ20210404

## Neuroglobin in rat brain neurons

E.V. Uzlova, S.M. Zimatkin

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

### Abstract

Neuroglobin is a metalloprotein expressed predominantly in a nervous system and involved in the functioning of cells in normal and pathological conditions. Despite numerous studies, information on its regional distribution is ambiguous. **The purpose of the study** is to identify patterns and features of the regional distribution of neuroglobin in neurons of all structures of the rat brain with a quantitative assessment of its content at the cellular level. **Material and methods.** Five outbred male rats kept under standard conditions were used in the study. Frontal serial sections were made after decapitation, fixation, dehydration and paraffin-embedding. One section of the series was stained according to the Nissl method for identification of structures according to the stereotaxic atlas, and the second section was immunohistochemically stained for neuroglobin. 100 brain structures were studied cytophotometrically, neuroglobin immunoreactivity was expressed

in units of optical density  $\times 10^3$  (conventional units). **Results and discussion.** Four levels of neuroglobin content were identified – low, moderate, high and very high. Structures without neuroglobin were not found. Among the studied brain structures the amount of neuroglobin contents varies from 140–160 to 459–479 relative units. The low and moderate neuroglobin amount was revealed in supreme number of structures. Among the parts of the brain there is an increase in the content of neuroglobin in the direction telencephalon – diencephalon – midbrain – pons and medulla oblongata. The widest range of values is found in the telencephalon, pons and medulla oblongata. In the cerebellum the largest values are demonstrated by the interposed nucleus and the Purkinje cells of the pyramid. **Conclusion.** Neuroglobin has been found in neurons in all parts of the rat brain and spinal cord. The amount of neuroglobin depends on phylogenetic age: in the brain its content increases in the anteroposterior direction, and structures of paleocortex contain more neuroglobin than the structures of the neocortex. In the cerebellum a greater amount of neuroglobin is found in structures of the paleocerebellum.

**Key words:** neuroglobin, immunohistochemistry, neurons, brain, spinal cord, rat.

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

**Correspondence author:** Uzlova E.V., e-mail: uzlovaliza@gmail.com

**Citation:** Uzlova E.V., Zimatkin S.M. Neuroglobin in rat brain neurons. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2021; 41 (4): 30–39. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210404

## Введение

Нейроглобин (Ngb) – эволюционно высококонсервативный металлопротеин семейства глобинов, который содержит протопорфирин с атомом железа в центре, образующим шесть координационных связей [1–5]. Ngb экспрессируется преимущественно в нервной системе, сетчатке и некоторых эндокринных структурах [1, 6, 7]. Сходство структуры Ngb с другими глобиновыми белками [8] позволяет предположить и сходные функции обеспечения кислородного гомеостаза клеток [4]. Но поскольку уровень сродства Ngb к кислороду очень высок, и это является серьезным препятствием для высвобождения кислорода [9–11], данный металлопротеин все чаще фигурирует как сенсор уровня кислорода в митохондриях, окисляющих органические вещества и образующих АТФ [12–14]. Также считается, что Ngb регулирует функционирование клетки при патологии: подавляет окислительный стресс, блокирует митохондриальные факторы апоптоза, связывает свободные радикалы и оксид азота [3, 4, 15–17]. Хорошо исследована нейропротекторная функция Ngb в условиях его сверхэкспрессии [18–22], однако до сих пор не ясно, можно ли экстраполировать полученные данные на эндогенные количества металлопротеина [23, 24].

Известно, что экспрессия Ngb различается клеточно и регионально. На клеточном уровне Ngb обнаруживается в цитоплазме, везикулярных структурах, нейротрубочках, ядре и митохондриях [4, 25, 26]. Сведения о региональном распределении Ngb в структурах мозга неоднозначны – сообщается как о повсеместном распространении Ngb [27], так и о концентрации его в отдельных структурах [25, 28–30]. Известно и то, что количество Ngb может существенно увеличиваться

при патологии [31]. Таким образом, региональное распределение Ngb в мозге, его закономерности и особенности до сих пор остаются не установленными, что и определяет актуальность нашей работы. В предварительном исследовании мы показали присутствие Ngb в некоторых структурах мозга, но без его количественной оценки [32].

Цель исследования – выявить закономерности и особенности регионального распределения Ngb в нейронах всех структур мозга крысы с количественной оценкой его содержания на клеточном уровне.

## Материал и методы

Для исследования использован материал от пяти беспородных белых крыс-самцов массой 220–250 г. Животных содержали в стандартных условиях вивария на полноценном рационе. Соблюдались все требования Директивы Европейского Парламента и Совета № 2010/63/EU от 22.09.2010 о защите животных, используемых для научных целей. На проведение исследования получено разрешение Комитета по биомедицинской этике Гродненского государственного медицинского университета (протокол № 2 от 15.01.2020). Проводилась быстрая декапитация крыс в утренние часы, быстро извлекали головной мозг и шейный отдел спинного мозга. Головной мозг делили на три части фронтальными разрезами. Образцы фиксировали в цинк-этанол-формальдегиде [33] при +4 °C в течение 20 ч, затем обезжизивали в спиртах возрастающей концентрации, просветляли в ксилолах и заключали в парафин. Серийные фронтальные срезы мозга толщиной 5 мкм готовили через каждые 500 мкм с использованием микротомы Leica 2125 RTS

(Leica Microsystems GmbH, Германия) и монтировали на заранее подготовленные стекла.

Один срез из каждой серии окрашивали по методу Ниссля для идентификации структур мозга по атласу [34], другой – иммуногистохимически для выявления содержания Ngb. Применяли первичные моноклональные мышиные антитела Anti-Neuroglobin antibody (Abcam, Великобритания, ab. 37258) в разведении 1:600 (выбрано как оптимальное из серии разведений 1:100 – 1:2000), экспозиция 20 ч при +4 °C во влажной камере. Для выявления связавшихся первичных антител использовали набор EXPOSE Mouse and Rabbit specific HRP/DAB detection IHC kit (Abcam, ab. 80436).

В качестве положительного контроля использовали ткани, органы и клетки с известным высоким содержанием Ngb, отрицательного – срезы, которые вместо первичных антител обрабатывали нормальной кроличьей сывороткой (иммунопозитивная окраска в них отсутствовала). Дополнительным внутренним отрицательным контролем служили мозговые оболочки (иммунопозитивная окраска в них должна была отсутствовать).

Изучение препаратов, микрофотографирование и цитометрию в структурах мозга проводили с помощью микроскопа Axioskop 2 plus

(Zeiss, Германия), цифровой видеокамеры Leica DFC 320 (Leica Microsystems GmbH) и программы компьютерного анализа изображения Image Warp (Bit Flow, США). Всего изучено 100 структур мозга. Иммунореактивность Ngb выражали в единицах оптической плотности  $\times 10^3$  (условные единицы, усл. ед.).

Полученные данные обрабатывали с помощью программы Statistica 10.0 для Windows (StatSoft, Inc., США; серийный номер 31415926535897). Данные представлены в виде значения медианы (Me) и интерквартильного диапазона (IQR).

## Результаты и их обсуждение

Мы выделили четыре уровня содержания Ngb в нейронах: низкий (+), умеренный (++) , высокий (+++) и очень высокий (++++). Структуры, в нейронах которых Ngb отсутствует, не обнаружены, т.е. можно утверждать о повсеместном распространении Ngb в пределах серого вещества головного и спинного мозга, что согласуется с данными Wystub et al. [27]. Кроме того, повсеместное присутствие глобина указывает на его исключительную важность для работы нейронов и нервной системы (таблица).

**Таблица.** Содержание Ngb в нейронах структур мозга крысы, усл. ед.

**Table.** Ngb content in neurons of rat brain structures, relative units

| Структура                  |          | Уровень Ngb | Содержание Ngb<br>(Me±IQR) |
|----------------------------|----------|-------------|----------------------------|
| 1                          |          | 2           | 3                          |
| Конечный мозг              |          |             |                            |
| Пириформная кора, II слой  |          | +           | 215,0±62,3                 |
| Гиппокамп, II слой         | Поле СА1 | +           | 196,0±77,7                 |
|                            | Поле СА2 | ++          | 275,9±75,1                 |
|                            | Поле СА3 | +           | 223,0±156,3                |
| Зубчатая извилина, II слой |          | +           | 184,5±106,8                |
| Пресубикулум               | II слой  | +           | 201,9±52,7                 |
|                            | III слой | +           | 208,9±37,0                 |
|                            | IV слой  | +           | 207,1±52,8                 |
|                            | V слой   | +           | 209,0±43,0                 |
|                            | VI слой  | +           | 217,8±51,8                 |
| Париетальная кора          | II слой  | +           | 176,6±67,1                 |
|                            | III слой | +           | 190,9±50,0                 |
|                            | V слой   | ++          | 272,6±97,7                 |
|                            | VI слой  | +           | 208,8±154,3                |

Продолжение таблицы

|                                      | 1        | 2  | 3           |
|--------------------------------------|----------|----|-------------|
| Поясная (cingулярная) кора           | II слой  | +  | 154,0±40,8  |
|                                      | III слой | +  | 178,6±54,9  |
|                                      | V слой   | +  | 224,5±104,2 |
|                                      | VI слой  | +  | 198,8±48,0  |
| Фронтальная кора                     | II слой  | +  | 173,8±48,4  |
|                                      | III слой | +  | 169,7±48,4  |
|                                      | IV слой  | +  | 190,6±58,6  |
|                                      | V слой   | ++ | 235,0±83,8  |
|                                      | VI слой  | ++ | 258,2±79,9  |
| Височная кора                        | II слой  | +  | 150,9±69,7  |
|                                      | III слой | +  | 150,4±55,7  |
|                                      | IV слой  | +  | 157,2±42,1  |
|                                      | V слой   | +  | 168,4±39,8  |
|                                      | VI слой  | +  | 150,0±94,7  |
| Затылочная (зрительная) кора         | II слой  | +  | 209,1±62,2  |
|                                      | III слой | +  | 205,2±52,23 |
|                                      | IV слой  | +  | 186,0±90,8  |
|                                      | V слой   | +  | 203,5±99,6  |
|                                      | VI слой  | +  | 232,6±77,8  |
| Ретроспленальная (агранулярная) кора | II слой  | +  | 217,0±44,0  |
|                                      | III слой | +  | 220,0±67,5  |
|                                      | V слой   | ++ | 257,0±145,9 |
|                                      | VI слой  | ++ | 263,8±76,6  |
| Моторная кора                        | II слой  | +  | 140,2±30,6  |
|                                      | III слой | +  | 193,8±38,2  |
|                                      | V слой   | +  | 218,2±7,3   |
|                                      | VI слой  | +  | 191,1±59,9  |
| Слой митральных клеток               |          | +  | 164,1±64,0  |
| Базомедиальное ядро миндалины        |          | +  | 182,9±73,2  |
| Базолатеральное ядро миндалины       |          | +  | 185,8±79,5  |
| Медиальное ядро миндалины            |          | +  | 196,8±44,5  |
| Скорлупа                             |          | +  | 215,5±52,3  |
| Латеральное ядро миндалины           |          | ++ | 239,9±80,2  |
| Боковое обонятельное ядро            |          | ++ | 280,8±70,2  |
| <b>Промежуточный мозг</b>            |          |    |             |
| Таламус                              |          |    |             |

## Продолжение таблицы

| 1                                                | 2    | 3            |
|--------------------------------------------------|------|--------------|
| Вентральное постеролатеральное таламическое ядро | ++   | 242,2±82,8   |
| Ядра задней группы таламуса                      | ++   | 242,3±103,6  |
| Вентральное постеромедиальное таламическое ядро  | ++   | 252,5±101,9  |
| Интермедиодорсальное ядро                        | ++   | 278,7±69,4   |
| Центральное медиальное ядро                      | ++   | 279,9±44,5   |
| Латеральное постеральное таламическое ядро       | ++   | 280,7±61,3   |
| Медиальное габенулярное ядро                     | ++   | 280,9±97,9   |
| Латеродорсальное вентролатеральное ядро таламуса | +++  | 320,9±117,9  |
| Паравентрикулярное ядро таламуса                 | +++  | 333,9±131,0  |
| <b>Гипоталамус</b>                               |      |              |
| Латеральная гипоталамическая область             | +    | 174,4±43,0   |
| Вентромедиальное ядро, дорсомедиальное           | +    | 210,8±90,7   |
| Вентромедиальное ядро, вентролатеральное         | +    | 214,4±48,3   |
| Медианное маммилярное (сосцевидное) ядро         | +    | 228,4±63,1   |
| Дорсомедиальное ядро                             | ++   | 253,4±38,0   |
| Дугообразное ядро                                | ++   | 257,8±46,3   |
| Супрамаммилярное ядро                            | ++   | 299,5±83,8   |
| Гистаминергическое ядро E2                       | +++  | 342,4±96,1   |
| <b>Средний мозг</b>                              |      |              |
| Ретикулярное вещество черной субстанции          | +    | 209,0±66,9   |
| Верхняя область покрышки                         | +    | 216,976±50,0 |
| Красное ядро                                     | ++   | 233,7±70,2   |
| Компактное вещество черной субстанции            | ++   | 240,1±42,3   |
| Мезенцефалическое ядро тройничного нерва         | ++   | 293,2±9,9    |
| Интерпедункулярное ядро                          | ++   | 304,6±155,8  |
| Дорсальное ядро шва                              | ++   | 305,0±88,7   |
| <b>Мост и продолговатый мозг</b>                 |      |              |
| Медианное добавочное ядро                        | +    | 222,2±74,4   |
| Спинальное ядро тройничного нерва                | ++   | 230,1±35,0   |
| Медулярное ретикулярное ядро (вентральное)       | ++   | 231,5±52,9   |
| Ядро Бурдаха                                     | ++   | 234,0±65,1   |
| Ядро подъязычного нерва                          | ++   | 238,8±77,5   |
| Ядро пучка Пробста                               | ++   | 244,5±55,5   |
| Ядро Голля (ядро тонкого пучка)                  | ++   | 244,6±59,8   |
| Медулярное ретикулярное поле (дорсальное)        | ++   | 246,5±55,2   |
| Препозитарное подъязычное ядро                   | ++   | 254,7±73,6   |
| Дорсальное моторное ядро блуждающего нерва       | ++   | 267,5±115,1  |
| Ретровентролатеральное ретикулярное ядро         | ++   | 275,5±54,4   |
| Гигантоцеллюлярное ядро                          | ++   | 282,4±68,8   |
| Медиальное вестибулярное ядро                    | +++  | 323,5±105,6  |
| Адреналинергическая группа нейронов C1           | +++  | 324,4±98,6   |
| Латеральное ретикулярное ядро                    | +++  | 334,8±92,7   |
| Ядро нижней оливы                                | +++  | 336,5±134,5  |
| Ядро лицевого нерва                              | +++  | 363,1±133,3  |
| Большое ядро шва                                 | +++  | 393,7±124,3  |
| Вестибулокохлеарный ганглий                      | ++++ | 497,6±149,7  |
| <b>Мозжечок</b>                                  |      |              |
| Простая доля: клетки Пуркинью                    | +    | 162,7±105,5  |

| 1                                   | 2                       | 3           |
|-------------------------------------|-------------------------|-------------|
| Околочлок: клетки Пуркинье          | +                       | 207,8±85,0  |
| Парамедианная доля: клетки Пуркинье | +                       | 219,1±50,0  |
| Пирамида: клетки Пуркинье           | ++                      | 246,7±40,6  |
| Медиальное ядро                     | ++                      | 252,6±52,5  |
| Латеральное ядро                    | ++                      | 256,2±80,1  |
| Медиальное ядро, дорсолатеральное   | ++                      | 268,2±43,2  |
| Вставочное ядро                     | +++                     | 326,3±108,7 |
| <b>Спинной мозг, шейный отдел</b>   |                         |             |
| Вставочные нейроны задних рогов     | +                       | 204,1±75,9  |
| Мотонейроны передних рогов:         | Добавочное ядро         | 410,0±124,4 |
|                                     | Центральное шейное ядро | 459,6±125,6 |

Выявлена высокая гетерогенность распределения Ngb в цитоплазме нейронов разных структур мозга крысы: от 140–160 усл. ед. в нейронах различных слоев моторной, височной коры и митральных клетках обонятельной луковицы (рис. 1, а) до 459–497 усл. ед. в нейронах вестибулокохлеарного ядра головного мозга и центрального ядра спинного мозга (см. таблицу, рис. 1, б).

Несмотря на повсеместное распространение Ngb, для большинства структур (50 %) характерен именно его низкий уровень, несколько реже встречаются структуры с умеренным уровнем (37 %), редко – с высоким (10 %). Очень высокое содержание Ngb обнаружено в единичных структурах и характерно исключительно для мотонейронов спинного мозга и вестибулокохлеарного ядра головного мозга (3 %) (см. таблицу). То есть для нормального функционирования нейронам большинства структур достаточно небольшого количества Ngb. Высокий и очень высокий уровни, скорее всего, ассоциированы с необходимостью более тщательного контроля уровня кислорода и АТФ в нейронах конкретных структур.

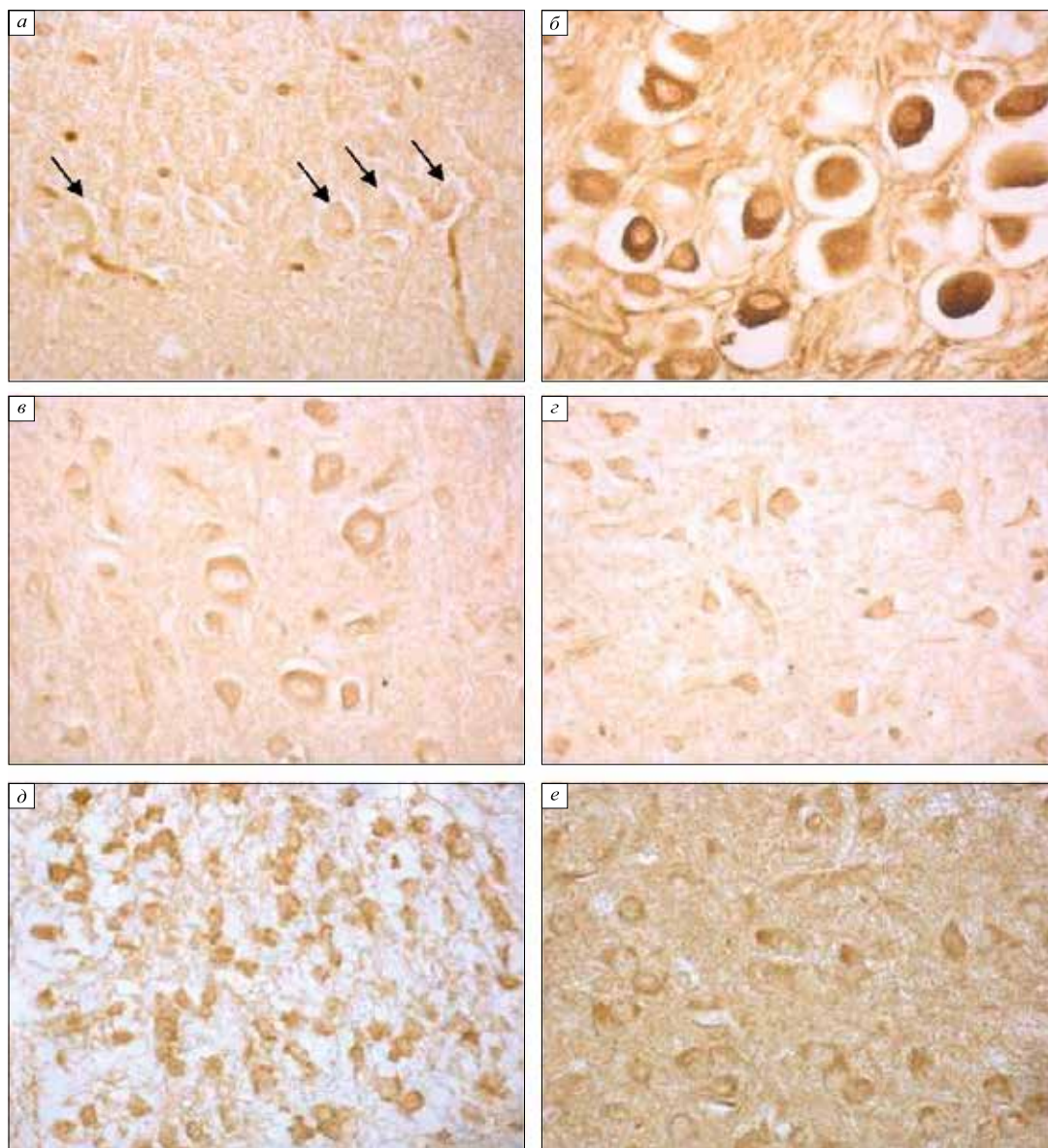
Но более высокий уровень Ngb-ИР не обязательно может быть ассоциирован с большей устойчивостью структуры к гипоксии. Результаты исследований роли Ngb при гипоксии/ишемии, проведенных на животных дикого типа и с дефицитом Ngb [22, 23, 25], ставят под сомнение нейропротекторную роль белка. Возможно, большее количество Ngb позволяет более эффективно компенсировать малейшие изменения уровня кислорода и АТФ в нейронах и быстрее на них реагировать, но не обеспечивать клетку дополнительным кислородом, что в случае длительного дефицита последнего приведет к серьезным повреждениям нейронов. Кроме того, по данным Y. Sun et al. [18], увеличение экспрессии Ngb не связано с усилением потребления кислорода ней-

ронами, т.е. даже при сверхэкспрессии в физиологических условиях Ngb не может высвобождать кислород. В условиях гипоксии, возможно, условия позволяют Ngb и выступать в качестве сенсора дефицита кислорода и АТФ, и высвобождать кислород, что могло бы объяснить обнаруженный нейропротекторный эффект Ngb при сверхэкспрессии [18, 19, 21].

Среди отделов структур головного мозга крысы наблюдается тенденция к увеличению уровня Ngb в ряду: конечный мозг – промежуточный мозг (рис. 1, д, е) – средний мозг (рис. 2, а) – мост и продолговатый мозг (рис. 2, б), т.е. по мере увеличения филогенетического возраста структур. Это в большей степени не соответствует биохимическим данным о концентрации Ngb в конкретных отделах мозга [25, 28–30] (см. таблицу), возможно, потому, что в образцы мозга для биохимического анализа попадают не только тела нейронов, но и белое вещество и глиальные клетки.

Так же филогенетический возраст структур влияет на количество Ngb в структурах коры: в архи- и палеокортексе оно несколько больше, чем в неокортексе. Для коры наблюдается еще и увеличение содержания Ngb по мере продвижения к глубоким слоям (см. рис. 1, в, з). Чаще всего максимальный уровень Ngb в пределах одного типа коры приходится на нейроны V слоя (см. рис. 1, в) – слой больших пирамидных нейронов, содержащий большое количество крупных нейронов.

В целом достаточно широкий разброс содержания Ngb (гетерогенность) характерен для всех отделов мозга крысы, но особенно – для конечного мозга (от 140 до 281 усл. ед.), моста и продолговатого мозга (от 222 до 497 усл. ед.). В конечном мозге это, вероятнее всего, является следствием филогенетического, высокого структурного и функционального разнообразия струк-



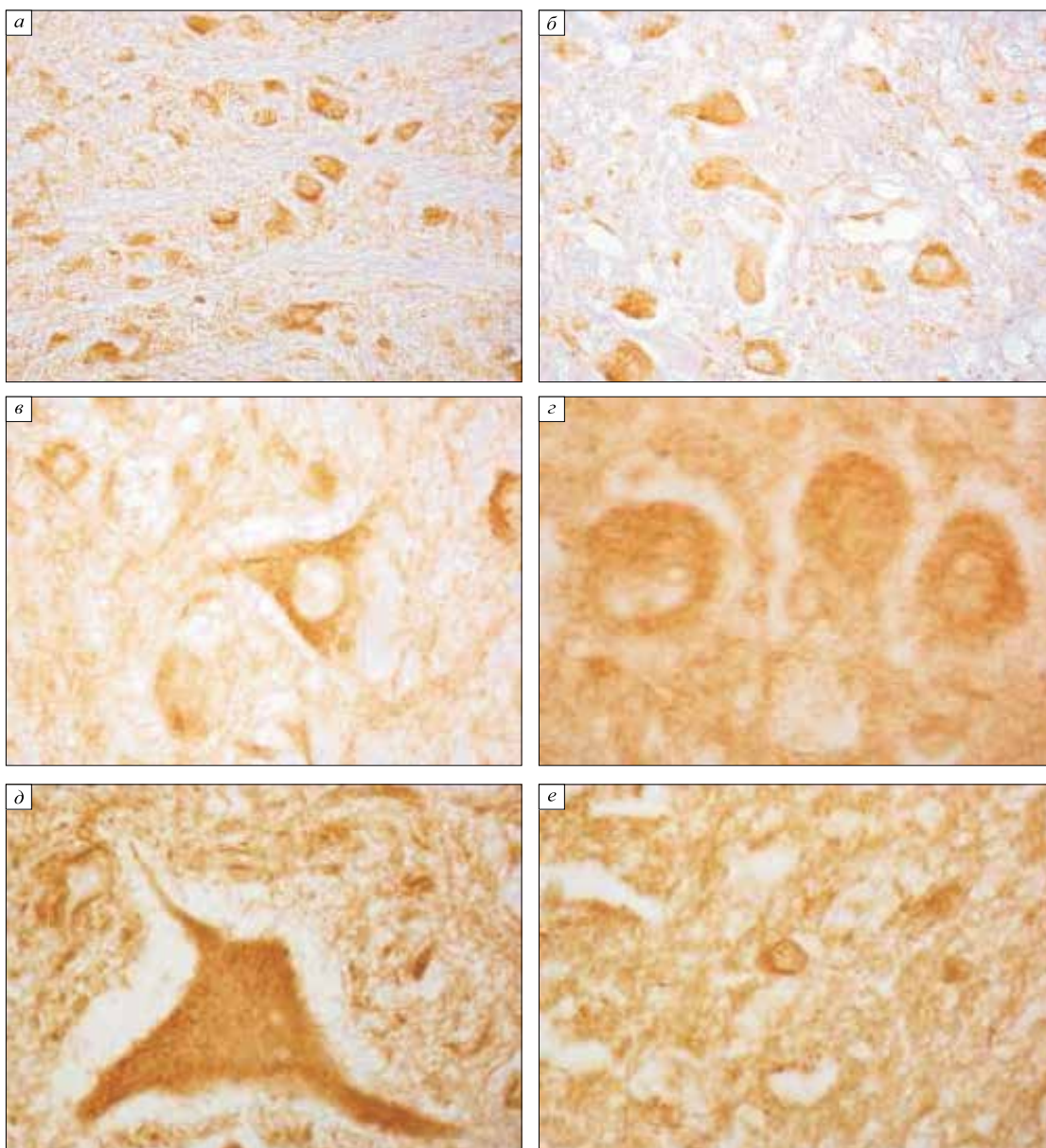
**Рис. 1.** Митральные клетки обонятельной луковицы (а), нейроны вестибулокохлеарного узла (б), нейроны V (в) и VI (г) слоев парietальной коры, медиального габенулярного ядра таламуса (д), латеральной гипоталамической области (е). Стрелками показаны собственно митральные клетки. Иммуногистохимическая окраска на нейроглобин, ув. 400

**Fig. 1.** Mitral cells of the olfactory bulb (a), neurons of the vestibulocochlear ganglion (б), of the parietal cortex layers V (в) and VI (г), of the thalamus medial geniculate nucleus (д), of the lateral hypothalamic region (e). Arrows indicate the actual mitral cells. Immunohistochemical staining for neuroglobin, magnification 400

тур. В мосте и продолговатом мозге гетерогенность достигается за счет большого ядра шва и вестибулокохлеарного ганглия. Скорее всего, столь большое содержание в данных структурах Ngb является следствием необходимости жесткого контроля в них уровня кислорода и АТФ из-за высокой функциональной нагрузки: вестибулокохлеарный ганглий содержит тела биполярных чувствительных нейронов (это единственные рецепторные нейроны мозга), а большое ядро шва получает информацию от большого количества

структур – центрального преакведуктального серого вещества, ядер миндалины, гипоталамуса, различных отделов коры – и отсылает импульсы к передним рогам спинного мозга.

Отдельного внимания заслуживает вопрос распределения Ngb в мозжечке. Установлено, что нейроны ядер мозжечка (рис. 2, в) содержат больше Ngb, чем клетки Пуркинье коры мозжечка (рис. 2, г). Вставочное ядро и клетки Пуркинье пирамиды, демонстрирующие наибольший уровень Ngb, относятся к древней части мозжечка,



**Рис. 2.** Нейроны глубоких слоев серого вещества верхнего двуххолмия (а), ядра лицевого нерва (б), вставочного ядра мозжечка (в), клеток Пуркинье пирамиды коры мозжечка (г), мотонейрон передних рогов шейного отдела спинного мозга (д) и вставочный нейрон задних рогов (е). Иммуногистохимическая окраска на Ngb, ув. 400 (а, б) и 1000 (в–е)

**Fig. 2.** Neurons of deep layers of grey matter of superior colliculus (a), of facial nerve nucleus (б), of interposed nucleus of cerebellum (в), of Purkinje cells of cerebellar cortex pyramid (г), motor neuron of anterior horn of the spinal cord cervical region (д) and interneuron of the posterior horn (e). Immunohistochemical staining for neuroglobin, magnifications 400 (a, b) and 1000 (в–е)

палеocerebellуму (спинocerebellуму), связанному со спинным мозгом.

В шейном отделе спинного мозга содержание Ngb значительно различается в передних (рис. 2, д) и задних (рис. 2, е) рогах серого вещества. В мотонейронах передних рогов оно в два раза больше, чем во вставочных, ассоциативных нейронах задних рогов. Неодинаково количество Ngb и в структурах, образованных мотонейронами, что видно на примере добавочного и централь-

ного шейного ядра. Содержание Ngb различается в слоях (пластинках) серого вещества, наиболее интенсивное иммуоокрашивание наблюдается в пластинках с VI по X, что объясняется их структурными и функциональными различиями: нейроны этих слоев преимущественно крупные, отвечают за связь между левой и правой частями спинного мозга, между сегментами и иннервируют мускулатуру туловища.

## Закключение

Нейроглобин обнаружен в нейронах всех отделов головного и спинного мозга крысы; преобладают структуры с низким или умеренным его количеством. Существует отчетливая тенденция к увеличению содержания Ngb в нейронах структур головного мозга крысы в переднезаднем направлении: конечный, промежуточный, средний, задний мозг, спинной мозг, что совпадает с возрастанием филогенетического возраста структур. В коре мозга уровень Ngb в палеокортексе также выше, чем в неокортексе. Кроме того, в коре наблюдается возрастание содержания Ngb от наружных слоев к более глубоким. Большим количеством Ngb характеризуются нейроны ядер мозжечка в сравнении с клетками Пуркиньи коры мозжечка; в палеocerebellуме оно больше, чем в неocerebellуме.

## Список литературы / References

1. Burmester T., Weich B., Reinhardt S., Hankeln T. A vertebrate globin expressed in the brain. *Nature*. 2000; 407 (6803): 520–523. doi: 10.1038/35035093
2. Herold S., Fago A., Weber R.E., Dewilde S., Moens L. Reactivity studies of the Fe(III) and Fe(II) NO forms of human neuroglobin reveal a potential role against oxidative stress. *J. Biol. Chem.* 2004; 279 (22): 22841–22847. doi: 10.1074/jbc.M313732200
3. Wystub S., Ebner B., Fuchs C., Weich B., Burmester T., Hankeln T. Interspecies comparison of neuroglobin, cytoglobin and myoglobin: sequence evolution and candidate regulatory elements. *Cytogenet. Genome Res.* 2004; 105 (1): 65–78. doi: 10.1159/000078011
4. Hankeln T., Ebner B., Fuchs C., Frank G., Haberkamp M., Laufs T.L., Roesner A., Schmidt M., Weich B., Wystub S., Saaler-Reinhardt S., Reuss S., Bolognesi M., de Sanctis D., Marden M.C., Kiger L., Moens L., Dewilde S., Nevo E., Avivi A., Weber R.E., Fago A., Burmester T. Neuroglobin and cytoglobin in search of their role in the vertebrate globin family. *J. Inorg. Biochem.* 2005; 99 (1): 110–119. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2004.11.009
5. Tosqui P., Colombo M.F. Neuroglobin and cytoglobin: two new members of globin family. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2011; 33 (4): 307–311. doi: 10.5581/1516-8484.20110082
6. Reuss S., Saaler-Reinhardt S., Weich B., Wystub S., Reuss M.H., Burmester T., Hankeln T. Expression analysis of neuroglobin mRNA in rodent tissues. *Neuroscience*. 2002; 115 (3): 645–656. doi: 10.1016/s0306-4522(02)00536-5
7. Schmidt M., Giessel A., Laufs T., Hankeln T., Wolfrum U., Burmester T. How does the eye breathe? Evidence for neuroglobin-mediated oxygen supply in the mammalian retina. *J. Biol. Chem.* 2003; 278 (3): 1932–1935. doi: 10.1074/jbc.M209909200
8. Dewilde S., Kiger L., Burmester T., Hankeln T., Baudin-Creuzat V., Aerts T., Marden M.C., Caubergs R., Moens L. Biochemical characterization and ligand binding properties of neuroglobin, a novel member of the globin family. *J. Biol. Chem.* 2001; 276 (42): 38949–38955. doi: 10.1074/jbc.M106438200
9. Trent J.T. 3rd, Watts R.A., Hargrove M.S. Human neuroglobin, a hexacoordinate hemoglobin that reversibly binds oxygen. *J. Biol. Chem.* 2001; 276 (32): 30106–30110. doi: 10.1074/jbc.C100300200
10. Hamdane D., Kiger L., Dewilde S., Green B.N., Pesce A., Uzan J., Burmester T., Hankeln T., Bolognesi M., Moens L., Marden M.C. The redox state of the cell regulates the ligand binding affinity of human neuroglobin and cytoglobin. *J. Biol. Chem.* 2003; 278 (51): 51713–51721. doi: 10.1074/jbc.M309396200
11. Pesce A., Dewilde S., Nardini M., Moens L., Ascenzi P., Hankeln T., Burmester T., Bolognesi M. Human brain neuroglobin structure reveals a distinct mode of controlling oxygen affinity. *Structure*. 2003; 11 (9): 1087–1095. doi: 10.1016/s0969-2126(03)00166-7
12. Burmester T., Haberkamp M., Mitz S., Roesner A., Schmidt M., Ebner B., Gerlach F., Fuchs C., Hankeln T. Neuroglobin and cytoglobin: genes, proteins and evolution. *IUBMB Life*. 2004; 56 (11–12): 703–707. doi: 10.1080/15216540500037257
13. Fordel E., Thijs L., Moens L., Dewilde S. Neuroglobin and cytoglobin expression in mice. *FEBS J.* 2007; 274 (5): 1312–1317. doi: 10.1111/j.1742-4658.2007.05679.x
14. Yu Z., Poppe J.L., Wang X. Mitochondrial mechanisms of neuroglobin's neuroprotection. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2013; 2013: 756989. doi: 10.1155/2013/756989
15. Ott M., Robertson J.D., Gogvadze V., Zhivotovsky B., Orrenius S. Cytochrome c release from mitochondria proceeds by a two-step process. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2002; 99 (3): 1259–1263. doi: 10.1073/pnas.241655498
16. Jin K., Mao Y., Mao X., Xie L., Greenberg D.A. Neuroglobin expression in ischemic stroke. *Stroke*. 2010; 41 (3): 557–559. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.567149
17. Wakasugi K., Takahashi N., Uchida H., Watanabe S. Species-specific functional evolution of neuroglobin. *Mar. Genomics*. 2011; 4 (3): 137–142. doi: 10.1016/j.margen.2011.03.001
18. Sun Y., Jin K., Mao X.O., Zhu Y., Greenberg D.A. Neuroglobin is up-regulated by and protects neurons from hypoxic-ischemic injury. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2001; 98 (26): 15306–15311. doi: 10.1073/pnas.251466698
19. Sun Y., Jin K., Peel A., Mao X.O., Xie L., Greenberg D.A. Neuroglobin protects the brain from experimental stroke *in vivo*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2003; 100 (6): 3497–3500. doi: 10.1073/pnas.0637726100

20. Khan A.A., Wang Y., Sun Y., Mao X.O., Xie L., Miles E., Graboski J., Chen S., Ellerby L.M., Jin K., Greenberg D.A. Neuroglobin-overexpressing transgenic mice are resistant to cerebral and myocardial ischemia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2006; 103 (47): 17944–17948. doi:10.1073/pnas.0607497103
21. Li R.C., Guo S.Z., Lee S.K., Gozal D. Neuroglobin protects neurons against oxidative stress in global ischemia. *J. Cereb. Blood. Flow. Metab.* 2010; 30 (11): 1874–1882. doi: 10.1038/jcbfm.2010.90
22. Raida Z., Hundahl C.A., Nyengaard J.R., Hay-Schmidt A. Neuroglobin over expressing mice: expression pattern and effect on brain ischemic infarct size. *PLoS One*. 2013; 8 (10): e76565. doi: 10.1371/journal.pone.0076565
23. Schmidt-Kastner R., Haberkamp M., Schmitz C., Hankeln T., Burmester T. Neuroglobin mRNA expression after transient global brain ischemia and prolonged hypoxia in cell culture. *Brain Research*. 2006; 1103 (1): 173–180. doi: 10.1016/j.brainres.2006.05.047
24. Григорьев И.П., Гилерович Е.Г., Кирик О.В., Власов Т.Д., Коржевский Д.Э. Распределение нейроглобина в структурах переднего мозга крыс после транзиторной ишемии. *Асимметрия*. 2013; 7 (1): 15–21.
- Grigor'ev I.P., Gilerovich E.G., Kirik O.V., Vlasov T.D., Korzhevskij D.E. Distribution of neuroglobin in the structures of the forebrain of rats after transient ischemia. *Asimetriya = Asymmetry*. 2013; 7 (1): 15–21. [In Russian].
25. Hundahl C.A., Allen G.C., Hannibal J., Kjaer K., Rehfeld J.F., Dewilde S., Nyegaard J.R., Kelsen J., Hay-Schmidt A. Anatomical characterization of cytoglobin and neuroglobin mRNA and protein expression in the mouse brain. *Brain. Res.* 2010; 1331: 58–73. doi: 10.1016/j.brainres.2010.03.056
26. Lechaue C., Augustin S., Cwerman-Thibault H., Bouaita A., Forster V., Celier C., Rustin P., Marden M.C., Sahel J.-A., Corral-Debrinski M. Neuroglobin involvement in respiratory chain function and retinal ganglion cell integrity. *Biochim. Biophys. Acta*. 2012; 1823 (12): 2261–2273. doi: 10.1016/j.bbamcr.2012.09.009
27. Wystub S., Laufs T., Schmidt M., Burmester T., Maas U., Saaler-Reinhardt S., Hankeln T., Reuss S. Localization of neuroglobin protein in the mouse brain. *Neurosci. Lett.* 2003; 346 (1-2): 114–116. doi: 10.1016/s0304-3940(03)00563-9
28. Mammen P.P.A., Shelton J.M., Goetsch S.C., Williams S.C., Richardson J.A., Garry M.G., Garry D.J. Neuroglobin, a novel member of the globin family, is expressed in focal regions of the brain. *J. Histochem. Cytochem.* 2002; 50 (12): 1591–1598. doi: 10.1177/002215540205001203
29. Hundahl C.A., Kelsen J., Hay-Schmidt A. Neuroglobin and cytoglobin expression in the human brain. *Brain. Struct. Funct.* 2013; 218 (2): 603–609. doi: 10.1007/s00429-012-0480-8
30. Fabrizius A., Andre D., Laufs T., Bicker A., Reuss S., Porto E., Burmester T., Hankeln T. Critical re-evaluation of neuroglobin expression reveals conserved patterns among mammals. *Neuroscience*. 2016; 337: 339–354. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.07.042
31. Vorasubin N., Hosokawa S., Hosokawa K., Ishiyama G., Ishiyama A., Lopez I.A. Neuroglobin immunoreactivity in the human cochlea. *Brain. Res.* 2016; 1630: 56–63. doi: 10.1016/j.brainres.2015.11.002
32. Узлова Е.В., Зиматкин С.М. Распределение нейроглобина в структурах мозга крысы. *Новости мед.-биол. наук*. 2019; 19 (4): 43–47.
- Uzlova E.V., Zimatkin S.M. Distribution of neuroglobin in rat brain structures. *Novosti mediko-biologicheskikh nauk = News of Biomedical Sciences*. 2019; 19 (4): 43–47. [In Russian].
33. Коржевский Д.Э., Гилерович Е.Г., Кирик О.В., Григорьев И.П., Сухорукова Е.Г., Алексеева О.С., Колос Е.А., Гусельникова В.В., Карпенко М.Н., Безнин Г.В. Иммуногистохимическое исследование головного мозга. СПб.: СпецЛит, 2016. 143 с.
- Korzhevsky D.E., Gilerovich E.G., Kirik O.V., Grigoriev I.P., Sukhorukova E.G., Alekseeva O.S., Kolos E.A., Guselnikova V.V., Karpenko M.N., Beznin G.V. Immunohistochemical study of the brain. Saint-Petersburg: SpetsLit, 2016. 143 p. [In Russian].
34. Paxinos G., Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. 6nd ed. London: Academic Press, 2007. 456 p.

#### Сведения об авторах:

Елизавета Валентиновна Узлова, ORCID: 0000-0001-5916-4390, e-mail: uzlovaliza@gmail.com

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

#### Information about the authors:

Elizaveta V. Uzlova, ORCID: 0000-0001-5916-4390, e-mail: uzlovliza@gmail.com

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

Поступила в редакцию 16.03.2021

Принята к публикации 17.05.2021

Received 16.03.2021

Accepted 17.05.2021

## Стент-ассистированная эмболизация церебральных аневризм в остром периоде разрыва

В.В. Берестов<sup>1</sup>, К.Ю. Орлов<sup>2</sup>, А.Л. Кривошапкин<sup>3,4</sup>, Н.В. Стрельников<sup>2</sup>, А.И. Сомова<sup>2</sup>, Д.С. Кислицин<sup>1</sup>, А.В. Горбатов<sup>1</sup>, П.О. Селезнев<sup>1</sup>, Т.С. Шаяхметов<sup>1</sup>, Л.М. Кириллов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр им. академика Е.Н. Мешалкина  
Минздрава России

630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15

<sup>2</sup> Федеральный центр мозга и нейротехнологий ФМБА России

117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10

<sup>3</sup> Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России

630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

<sup>4</sup> Европейский медицинский центр

129090, г. Москва, ул. Щепкина, 35

### Резюме

Необходимость агрессивной тактики в отношении церебральных аневризм убедительно продемонстрировали крупные исследования ISAT и ISUIA, доказав также преимущество эндоваскулярного метода над хирургическим. В случаях широкого сообщения аневризмы с несущей артерией и неблагоприятной анатомией сосудов в остром периоде разрыва используется баллон-ассистенция, однако радикальность лечения при этом недостаточная. Целью настоящей работы была демонстрация эффективности и безопасности стент-ассистированной эмболизации «острых» церебральных аневризм. **Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ результатов лечения 234 пациентов с «острыми» аневризмами сосудов головного мозга. **Результаты.** Только спирали использовались в 40,6 % наблюдений ( $n = 95$ ), баллон-ассистенция – в 40,2 % ( $n = 94$ ), стент-ассистенция – в 19,2 % ( $n = 45$ ). Клинически значимых осложнений зарегистрировано 27, что составляет 11,5 %. Полное выключение аневризмы из кровотока (Raymond-Roy I) достигнуто у 187 человек (79,9 %), радикальность на контрольном обследовании составила 67,1 % (157 пациентов). **Обсуждение.** Сравнение результатов лечения в конце операции показало, что в группе стент-ассистенции радикальность незначительно выше, чем при использовании баллонов и только спиралей (84,4 %,  $n = 38$  и 78,8 %,  $n = 149$  соответственно,  $p > 0,05$ ), в то время как на контрольном обследовании – существенно выше (80,0 %,  $n = 36$  и 60,8 %,  $n = 115$  соответственно,  $p < 0,05$ ). Также мы не получили статистически значимой разницы ни в количестве, ни в тяжести осложнений при использовании стентов и без них, соответственно, клинические исходы эндоваскулярного лечения церебральных аневризм не зависели от выбора методики лечения. **Заключение.** Использование интракраниальных стентов в остром периоде интракраниального кровоизлияния позволяет добиться хорошего результата при эмболизации сложных аневризм с широкой шейкой без увеличения риска хирургического лечения.

**Ключевые слова:** церебральные аневризмы, острый период разрыва, стент-ассистенция.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки:** Берестов В.В., e-mail: 3021@mail.ru

**Для цитирования:** Берестов В.В., Орлов К.Ю., Кривошапкин А.Л., Стрельников Н.В., Сомова А.И., Кислицин Д.С., Горбатов А.В., Селезнев П.О., Шаяхметов Т.С., Кириллов Л.М. Стент-ассистированная эмболизация церебральных аневризм в остром периоде разрыва. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2021; 41 (4): 40–47. doi: 10.18699/SSMJ20210405

## Stent-assisted coiling of acute ruptured cerebral aneurysms

V.V. Berestov<sup>1</sup>, K.Yu. Orlov<sup>2</sup>, A.L. Krivoschapkin<sup>3,4</sup>, N.V. Strelnikov<sup>2</sup>, A.I. Somova<sup>2</sup>,  
D.S. Kislitsin<sup>1</sup>, A.V. Gorbatykh<sup>1</sup>, P.O. Seleznev<sup>1</sup>, T.S. Shayakhmetov<sup>1</sup>, L.M. Kirillov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Center named after academician E.N. Meshalkin of Minzdrav of Russia  
630055, Novosibirsk, Rechkunovskaya str., 15

<sup>2</sup> Federal Center of Brain and Neurotechnology FBMA  
117997, Moscow, Ostrovityanov str., 1, building 10

<sup>3</sup> Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia  
630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52

<sup>4</sup> European Medical Center, Group of Companies  
129090, Moscow, Shchepkin str., 35

### Abstract

The necessity of quick surgical treatment of acute ruptured cerebral aneurysms was demonstrated in large studies by the ISAT and ISUIA, which also proved the advantage of the endovascular method over the surgical one. Balloon-assistance is widely used in treatment of aneurysms with wide neck and unfavorable vascular anatomy, but the radicality of the treatment is insufficient. The aim of this study was to demonstrate the efficacy and safety of stent-assisted embolization of «acute» cerebral aneurysms. **Material and methods.** A retrospective analysis of the treatment of 234 patients with «acute» cerebral aneurysms was carried out. **Results.** Only coils were used in 40.6 % of cases ( $n = 95$ ), balloon-assistance, in 40.2 % of cases ( $n = 94$ ), and stent-assistance, in 19.2 % of cases ( $n = 45$ ). There were 11.5 % ( $n = 27$ ) clinically significant complications. Total aneurysm occlusion (Raymond-Roy I) was achieved in 187 cases (79.9 %); the radicality at the control examination was 67.1 % (157 patients). **Discussion.** The radicality of the treatment with stents was slightly higher than with balloons and coils at the end of operation (84.4 %,  $n = 38$  and 78.8 %,  $n = 149$ ,  $p > 0.05$ ), but it was significantly higher at the control examination (80.0 %,  $n = 36$  and 60.8 %,  $n = 115$ , respectively,  $p < 0.05$ ). Also, we had no statistically significant difference of the complication rate in the «stent» and «no stent» groups; therefore, the clinical outcomes of endovascular treatment of cerebral aneurysms did not depend on the choice of treatment method. **Conclusions.** Intracranial stents allow achieving good results of the embolization of complex aneurysms in the acute period of intracranial hemorrhage without increasing the risk of surgical treatment.

**Key words:** cerebral aneurysms, acute rupture, stent assistance.

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

**Correspondence author:** Berestov V.V., e-mail: 3021@mail.ru

**Citation:** Berestov V.V., Orlov K.Yu., Krivoschapkin A.L., Strelnikov N.V., Somova A.I., Kislitsin D.S., Gorbatykh A.V., Seleznev P.O., Shayakhmetov T.S., Kirillov L.M. Stent-assisted coiling of acute ruptured cerebral aneurysms. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2021; 41 (4): 40–47. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210405

### Введение

Церебральные аневризмы являются грозной патологией сосудов головного мозга с встречаемостью в популяции до 8 %, их разрыв – самая частая причина нетравматического интракраниального кровоизлияния с риском неблагоприятных исходов до 80 %. Учитывая крайне высокие риски и худший прогноз повторного разрыва аневризмы в остром периоде интракраниального кровоизлияния (3 недели), рекомендуется агрессивная хирургическая тактика с выключением ее из кровотока в максимально сжатые сроки [1]. Международное исследование субарахноидальных аневризматических кровоизлияний (ISAT) продемонстрировало

преимущество эндоваскулярного метода лечения церебральных аневризм [2].

В настоящее время технические возможности рентгенооперационной и значительный опыт эндоваскулярной хирургии позволяют вылечить любую аневризму, однако в случае аневризм с широкой шейкой существуют некоторые сложности, которые эффективно решаются применением ассистирующих методик (использование интракраниальных стентов и баллонных катетеров). В условиях острого периода субарахноидального кровоизлияния использование баллон-ассистенции доказало свою эффективность, однако возможность интракраниальных стентов в остром периоде разрыва подвергается сомнению в связи

с высоким риском тяжелых осложнений при назначении двойной антиагрегантной терапии [3].

В последнее время появляется все больше серий наблюдений эффективного использования стент-ассистирующей методики эндоваскулярной эмболизации аневризм сосудов головного мозга в остром периоде субарахноидального кровоизлияния [3] с достижением радикальности лечения до 91,8 % по итогу операции и 96,4 % на контрольном обследовании [3] при значимо меньшей частоте реканализации (11,9 % при использовании стентов и 38,2 % без стент-ассистенции) [4].

Целью данной публикации является отображение нашего опыта стент-ассистированной эмболизации церебральных аневризм в остром периоде интракраниального кровоизлияния.

## Материал и методы

Авторами проведен анализ результатов эндоваскулярного лечения 234 пациентов с церебральными аневризмами в остром периоде разрыва, выполненного на базе нейрохирургического отделения ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России с января 2010 г. по 31 декабря 2020 г. Операции проводились в максимально сжатые сроки (не более 8 часов от поступления) после выполнения необходимого диагностического минимума. Срок от кровоизлияния до операции составлял от 0 до 21 суток (медиана 5 суток) и напрямую зависел от сложности первичной диагностики на местах и трудности логистики из региональных сосудистых центров.

Среди пациентов женщин было больше (60,7 %,  $n = 142$ ), чем мужчин (39,3 %,  $n = 92$ ). Возраст больных на момент лечения составлял от 18 до 83 лет (в среднем  $49 \pm 13,4$  года). Сопутствующую патологию имели 168 пациентов (69,1 %), самой распространенной была артериальная гипертензия (57,6 %,  $n = 140$ ), реже встречались сахарный диабет (7,0 %,  $n = 17$ ) и ишемическая болезнь сердца (6,2 %,  $n = 15$ ). Большинство пациентов при поступлении имели легкий неврологический дефицит (mRS 0–2: 68,8 %,  $n = 161$ ), состояние средней тяжести (mRS 3–4) – у 64 человек (27,4 %), состояние крайней степени тяжести (mRS 5) – только у 9 (3,9 %). При анализе тяжести состояния пациентов 1-я степень по шкале Ханта и Хесса зарегистрирована у 75 больных (32,1 %), 2-я – у 107 (45,7 %), 3-я – у 43 (18,4 %), 4-я – у 9 (3,9 %). Пациентов 5-й степени тяжести по шкале Ханта и Хесса не было возможности транспортировать в нашу клинику по причине тяжелого и нестабильного состояния.

Каротидная локализация аневризм зарегистрирована в 86,8 % наблюдений ( $n = 203$ ), в вер-

тебробазилярном бассейне аневризмы располагались значительно реже (13,2 %,  $n = 31$ ). По форме подавляющее большинство аневризм были мешотчатые (97,4 %,  $n = 228$ ), реже – фузиформные (2,6 %,  $n = 6$ ). Максимальный размер аневризматического мешка составлял от 2 до 26 мм (в среднем  $6,7 \pm 4,1$  мм), ширина шейки аневризм – от 0,7 до 10 мм (в среднем  $3,3 \pm 1,3$  мм), отношение первого ко второй – от 0,8 до 5,7 (в среднем  $1,63 \pm 0,7$  мм); если учитывать, что оптимальный для эндоваскулярного лечения коэффициент ширина/шейка больше 2, то таких пациентов в нашей серии насчитывалось всего 25,6 % ( $n = 60$ ).

## Результаты

В качестве технологии эндоваскулярного лечения изолированно микроспирали использовались в 40,6 % наблюдений ( $n = 95$ ), ассистирующие методики применялись для лечения 59,4 % аневризм ( $n = 139$ ): баллон-ассистенция – в 40,2 % случаев ( $n = 94$ ), стент-ассистенция – в 19,2 % ( $n = 45$ ). Всего для лечения пациентов в нашей серии использовано 1014 микроспиралей общей длиной 13118 см с диаметром витка от 1,5 до 25 мм. Минимально в одну аневризму укладывалось 2 см микроспирали, максимально – 503 см (15 микроспиралей).

Стент-ассистенция с имплантацией одного стента выполнена в 29 наблюдениях (64,4 %), двух стентов – в 16 наблюдениях (35,6 %). Всего имплантирован 61 стент, в том числе 9 (14,8 %) – высокопрофильных (заводимых в организм по 21 катетерам), 48 (78,6 %) – низкопрофильных (заводимых по 17 катетерам) и 4 – потоковых (6,6 %). По своей структуре использованные стенты были плетеные (88,5 %,  $n = 54$ ) и резаные (11,5 %,  $n = 7$ ). Технология стентирования выбиралась индивидуально в каждом случае. В девяти наблюдениях (20,0 %) интракраниальный стент использовался для фиксации выпавших из аневризмы витков спиралей, причем в шести из них (66,7 %) выпадение спиралей зафиксировано в баллон-ассистированной эмболизации микроспиралами после дефляции и выведения баллона. В одной ситуации (2,2 %) была применена технология временного стентирования с удалением стента в конце операции. В трех наблюдениях (6,7 %) стент-ассистенции вначале имплантирован стент, потом через ячею стента катетеризирован аневризматический мешок. Также 28 операций (62,2 %) проведены по технологии прижатого катетера («jailing technique»), когда сначала микрокатетер для укладывания микроспиралей заводится в аневризму, затем по микрокатетеру для установки стента заводится и имплантируется стент, при-

жимая микрокатетер для укладывания микроспиралей к сосудистой стенке и стабилизируя его в аневризме. В 16 (35,6 %) стент-ассистированных операциях имплантированы два стента при бифуркационном характере аневризматической патологии с вовлечением в шейку аневризмы проксимальных отделов обеих дочерних ветвей. При этом в девяти случаях (56,3 %) использована технология Y-стентирования, в четырех (25,0 %) – технология X-стентирования, в трех (18,7 %) – технология T-стентирования.

В двух из четырех наблюдений использования поток-перенаправляющих технологий аневризмы были закрыты субтотально микроспиралями (т.е. фактически выполнена стент-ассистированная эмболизация аневризмы микроспиралями, а выбраны были потоковые стенты по причине крайне широкой шейки аневризмы с вовлечением дочерних ветвей под острыми углами), в двух других наблюдениях пациенты были на выходе из острого периода без дефицита и без вазоспазма, а потоковые стенты выбраны в связи с технической сложностью и рискованностью классических методик эндоваскулярного лечения. И хотя все больше публикуются обнадеживающие данные использования поток-перенаправляющих технологий [5], мы воздерживаемся от рутинного применения данных инструментов для функционирования аневризм с назначением массивной дезагрегантной терапии.

Предоперационная дезагрегантная подготовка не проводилась ни одному пациенту. В случае экстренного интраоперационного решения о применении стент-ассистирующих методик внутривенно вводили эптифибатид (интегрилин, коромакс) по традиционной схеме для имплантации стентов с переводом на стандартную пероральную двойную дезагрегантную терапию после пробуждения пациента – ингибиторы АДФ (клопидогрел или тикагрелор) в сочетании с ингибитором циклооксигеназы (аспирин). Важно продолжить введение эптифибатида достаточное время до начала действия пероральных дезагрегантов (минимум 2 часа для тикагрелора и 4 часа для клопидогреля) [6]. Выбор ингибитора АДФ в послеоперационном периоде зависел от индивидуальной чувствительности пациентов (проводился контроль агрегатометрии), сопутствующих факторов толерантности к клопидогрелю (например, при сахарном диабете возрастает риск нечувствительности к клопидогрелю), особенностей самой операции (например, при Y-стентировании и сужении стентов назначался тикагрелор). В последующем длительность дезагрегантной терапии определялась временем эндотелизации имплантированных устройств и составляла 6 ме-

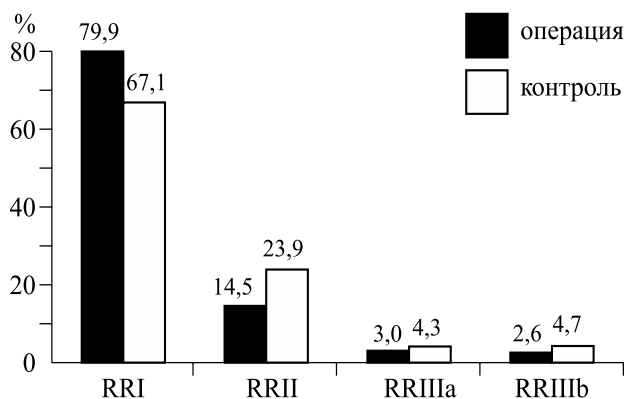
сяцев приема обоих дезагрегантов и 12 месяцев приема только препаратов аспирина [9].

Общее количество осложнений эндоваскулярного лечения церебральных аневризм в остром периоде интракраниального кровоизлияния составляло 57 случаев (24,4 %). Однако ряд осложнений не привел к ухудшению состояния пациента и не повлиял на прогноз заболевания (например, поджатая баллоном диссекция внутренней сонной артерии или фиксированный стентом выпавший виток микроспиралей); такие ситуации в нашей клинике принято называть «техническими сложностями», из которых хирургическая бригада успешно выходит. Клинически значимых для пациентов осложнений было 27 (11,5 % от общего количества операций).

Интраоперационные осложнения зарегистрированы в 32 наблюдениях (13,7 %), однако только в 10 случаях (4,3 %) они привели к ухудшению состояния пациентов. 13 (36,1 %) осложнений имели геморрагический характер, 19 (52,8 %) – ишемический. Послеоперационные осложнения имели место в 20 наблюдениях (10,7 %), лишь 17 (7,3 %) из них сопровождалось ухудшением состояния больных. Геморрагических послеоперационных осложнений не зарегистрировано, ишемические связаны в основном с прогрессированием церебрального вазоспазма. Среди пяти (20,0 %) прочих осложнений представлены пневмонией, гидроцефалия и тромбоэмболия легочных артерий.

Из всех осложнений в группе стент-ассистенций произошли только 10 случаев (17,5 %), они имели ишемический генез (5 интраоперационных (15,6 %) и 5 послеоперационных (20,0 %)), геморрагических осложнений не было. Все ишемические осложнения связаны с развитием и прогрессированием вазоспазма (в том числе выраженное сужение сосудов с замедлением кровотока и тромбообразованием), а не с имплантированным интракраниальным стентом (моностентирование в 80 % случаев).

Вазоспазм, для диагностики которого использовались данные ультразвуковой доплерографии и контрастной ангиографии, зарегистрирован у 111 пациентов (47,4 %): в 24 случаях (21,6 %) наблюдался локальный вазоспазм в бассейне локализации аневризмы, в 87 (78,4 %) спазм церебральных артерий распространялся на все бассейны и имел диффузный характер. Большинство пациентов имели легкий вазоспазм (55,0 %,  $n = 61$ ), у 28 человек (25,2 %) диагностирован выраженный вазоспазм, у 22 (19,8 %) – критический. В качестве интраоперационной терапии вазоспазма использовалась химическая ангиопластика с селективным введением раствора нимодипина



**Рис.** Полнота выключения аневризмы из кровотока в соответствии со шкалой Реймонда – Рея по итогу операции (темные столбики) и на момент контрольного обследования (светлые столбики)

**Fig.** Completeness of occluding the aneurysm in accordance with the Raymond – Ray scale: at the end the procedure (black bars) and at the time of the follow-up (white bars)

у 95 больных (85,6 %), у 26 пациентов (23,4 %) потребовалось проведение баллонной ангиопластики. До и после операции у всех «острых» пациентов консервативное лечение и профилактика вазоспазма заключались в гипердинамической терапии с обязательным пероральным введением нимодипина под контролем системной гемодинамики.

Общая радикальность лечения всех «острых» аневризм (Raymond-Roy I) по итогу операции составляла 79,9 % ( $n = 187$ ), будучи в конце операции в группе стент-ассистенции незначительно выше, чем при использовании баллонов или только спиралей (84,4 %,  $n = 38$  и 78,8 %,  $n = 149$  соответственно,  $p = 0,553$ ). На контрольном обследовании методом дигитальной субтракционной ангиографии в срок от 2 до 52 месяцев общая радикальность составляла 67,1 % ( $n = 157$ ) (см. рисунок), при этом в группе стент-ассистенции она была значительно выше, чем при использовании баллонов или только спиралей (80,0 %,  $n = 36$  и 60,8 %,  $n = 115$  соответственно,  $p = 0,001$ ).

Отрицательная ангиографическая динамика в виде появления или увеличения контрастируемой (реканализация) части аневризматического мешка отмечалась в 65 наблюдениях (27,8 %), чаще всего за счет уплотнения комплекса микроспиралей – 75,4 % ( $n = 49$ ). Однако при использовании стент-ассистенции реоперация требовалась значительно реже, чем при применении других методик эндоваскулярного лечения (13,3 %,  $n = 6$  и 27,0 %,  $n = 51$  соответственно).

По клиническому состоянию на момент выписки в группе со стентами и в группе без стентов преобладали пациенты с легким неврологи-

ческим дефицитом (65,1 и 67,4 % соответственно,  $p = 0,761$ ). К моменту контрольного обследования зафиксировано общее улучшение состояния пациентов без статистически значимой разницы между группами ( $p = 0,391$ ) с прогрессирующим увеличением «хороших» исходов. При этом на контроле абсолютное большинство составляли пациенты без неврологического дефицита (71,43 и 72,09 % соответственно).

## Обсуждение

Целью данного исследования была визуализация не только безопасности применения стентов в остром периоде интракраниального кровоизлияния, но и доказательство значительного снижения частоты реканализации при их использовании, что значительно повышает радикальность эндоваскулярного лечения. Для этого была создана ретроспективная база данных пациентов с церебральными аневризмами в остром периоде разрыва, проходивших лечение в отделении нейрохирургии НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина с января 2010 г. по 31 декабря 2020 г. (за 10 лет).

Во всем мире ассистирующие методики (баллон-ассистенция и стент-ассистенция) применяются в эндоваскулярной хирургии церебральной аневризматической патологии при невозможности уложить спирали через микрокатетер в аневризматический мешок, когда их витки пролабируют в просвет несущей артерии и могут привести к ее окклюзии с возникновением грубых ишемических изменений головного мозга. Баллон-ассистенция зарекомендовала себя как эффективная поддержка формируемому в аневризме комплексу микроспиралей. В нашей серии наблюдений баллон-ассистенция использовалась в 40,2 % случаев ( $n = 94$ ), но при этом радикальность на контрольном обследовании составила лишь 51,16 % (Raymond-Roy I). Данные числа хорошо коррелируют с публикуемой частотой использования интракраниальных баллонов от 20 до 80 % и радикальностью при их применении до 67 % [7], однако этого явно недостаточно для убедительного купирования риска повторного разрыва аневризм.

В связи с этим, опираясь на собственный большой опыт лечения церебральных аневризм и публикации наблюдений успешного использования стент-ассистенции в остром периоде разрыва, в 2010 г. наш центр запустил методику использования стент-ассистенции для лечения недавно разорвавшихся церебральных аневризм, позже оформленную в ретроспективное исследование. В итоге были получены обнадеживающие результаты эндоваскулярного лечения острых аневризм

с радикальностью 79,9 % (Raymond–Roy I): так, на контрольном обследовании в группе стент-ассистенций радикальность значительно выше, чем при использовании баллонов или только спиралей (соответственно 80,0 и 60,8 %,  $p = 0,001$ ).

Появление дополнительного контрастирования аневризмы (реканализация) за период наблюдения зафиксировано в 27,8 % случаев, что, по большей части, связано с уплотнением комплекса микроспиралей, а не с истинным ростом аневризмы (соответственно 75,4 и 24,6 %). При использовании стент-ассистенции реканализация отмечалась в меньшем количестве случаев, чем при баллон-ассистенции (5,6 и 29,0 % соответственно,  $p = 0,002$ ). Больше всего стент-ассистированных эмболизаций проведено по технологии прижатого катетера (62,2 %,  $n = 28$ ). По нашему мнению, эта техника дает наибольшую стабильность микрокатетера в аневризме, предотвращает его прыжки и выпадения, делает операцию более управляемой и безопасной. Актуальная публикуемая частота осложнений внутрисосудистых вмешательств на острых аневризмах составляет 25,7 % [8]. В нашей серии общая доля осложнений близка к публикуемым данным (24,4 %), однако следует учитывать, что только в 11,5 % случаев осложнения привели к ухудшению состояния пациентов и повлияли на прогноз заболевания. Остальные случаи следует интерпретировать как «технические сложности», из которых хирургическая бригада успешно вышла.

При использовании различных методик эндоваскулярного лечения аневризм мы не получили статистически значимой разницы ни в количестве, ни в тяжести осложнений. При применении стентов в качестве ассистирующей методики отсутствовали геморрагические осложнения, а все (100 %,  $n = 10$ ) ишемические осложнения были связаны с прогрессированием церебрального вазоспазма, что соответствует данным исследования ARETA, объединяющего результаты эндоваскулярного лечения 1088 пациентов с аневризмами в остром периоде разрыва в 16 нейроинтервенционных отделениях ряда европейских стран [9]. Клинические исходы эндоваскулярного лечения церебральных аневризм не зависели от выбора методики лечения.

Однако несмотря на то что в нашей серии пациентов не зарегистрированы геморрагические осложнения стент-ассистированной эмболизации аневризм в остром периоде (даже при микрохирургическом лечении гидроцефалии – в одном наблюдении окклюзионной гидроцефалии после стент-ассистированной эмболизации аневризмы проводилась вентрикулостомия на фоне двойной дезагрегантной терапии без геморрагических

осложнений), не стоит игнорировать сведения о тяжелых геморрагических осложнениях двойной дезагрегантной терапии, а также значимо о большем количестве неблагоприятных исходов при использовании стент-ассистенции в остром периоде интракраниального кровоизлияния (18 % неблагоприятных исходов в остром периоде, 0,8 % – в холодном) [10].

И хотя в настоящем исследовании количество тяжелых осложнений использования интракраниальных стентов в лечении церебральных аневризм в остром периоде разрыва достаточно мало, а следовательно, крайне низок уровень неблагоприятных исходов для пациентов, следует помнить, что в нашей клинике накоплен огромный опыт сложных стентирований интракраниальных артерий и эмболизации анатомически трудных аневризм вне острого периода разрыва, что позволяет экстраполировать технические нюансы хирургического лечения и периоперационного ведения на группу «острых» пациентов, не включая в себя крайне тяжелых пациентов, логистика которых в НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина была невозможна.

В связи с этими обстоятельствами, по нашему мнению, следует продолжить наблюдение и исследование ассистированных эмболизаций церебральных аневризм в остром периоде разрыва в многоцентровом формате, однако необходимо использовать стент-ассистенцию в очень ограниченных и избранных наблюдениях в клиниках с сильными эндоваскулярными и микрохирургическими командами.

## **Выводы**

1. Стент-ассистированная эмболизация церебральных аневризм в остром периоде разрыва может быть использована для лечения нетяжелых пациентов без необходимости микрохирургической коррекции его осложнений (декомпрессивная трепанация, удаление гематомы и прочее) с обязательным надежным закрытием микроспиралями разорвавшегося аневризматического мешка, что позволяет минимизировать риск стент-ассоциированных осложнений.

2. Использование интракраниальных стентов в эндоваскулярном лечении хирургически сложных аневризм в остром периоде интракраниального кровоизлияния позволяет добиться большей радикальности лечения, чем при использовании баллон-ассистенции (80,0 %,  $n = 36$  и 60,8 %,  $n = 115$  соответственно,  $p = 0,001$ ). Клинический исход эндоваскулярного лечения «острых» церебральных аневризм не зависит от выбранной методики эндоваскулярного лечения.

## Список литературы / References

1. Клинические рекомендации. Геморрагический инсульт. Режим доступа: [https://ruans.org/Text/Guidelines/hemorrhagic\\_stroke-2020.pdf](https://ruans.org/Text/Guidelines/hemorrhagic_stroke-2020.pdf)  
Clinical guidelines Hemorrhagic stroke. Available at: [https://ruans.org/Text/Guidelines/hemorrhagic\\_stroke-2020.pdf](https://ruans.org/Text/Guidelines/hemorrhagic_stroke-2020.pdf) [In Russian].
2. Molyneux, A., Kerr R., Stratton I., Sandercock P., Clarke M., Shrimpton J., Holman R., International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet*. 2002; 360 (9342): 1267–1274. doi: 10.1016/s0140-6736(02)11314-6
3. Benitez R.P., Silva M.T., Klem J., Veznedaroglu E., Rosenwasser R. Endovascular occlusion of wide – necked aneurysms with a new intracranial microstent (Neuroform) and detachable coils. *Neurosurgery*. 2004; 54 (6): 1359–1367. doi: 10.1227/01.neu.0000124484.87635.cd
4. D'Andrea G., Picotti V., Familiari P., Barabanelli C., Frati A., Raco A. Impact of early surgery of ruptured cerebral aneurysms on vasospasm and hydrocephalus after SAH: Our preliminary results. *Clin. Neurol. Neurosurg*. 2020; 192: 105714. doi: 10.1016/j.clineuro.2020.105714
5. Dossani R.H., Patra D.P., Kosty J., Jumah F., Kuybu O., Mohammed N., Waqas M., Riaz M., Cuelar H. Early versus delayed flow diversion for ruptured intracranial aneurysms: a meta-analysis. *World Neurosurg*. 2019; 126: 41–52. doi: 10.1016/j.wneu.2019.02.044
6. Orlov K., Kislitsin D., Strelnikov N., Berestov V., Gorbatykh A., Shayakhmetov T., Seleznev P., Tasenko A. Experience using pipeline embolization device with shield technology in a patient lacking a full postoperative dual antiplatelet therapy regimen. *Interv. Neuroradiol*. 2018; 24 (3): 270–273. doi: 10.1177/1591019917753824
7. Pierot L., Cognard C., Spelle L., Moret J. Safety and efficacy of balloon remodeling technique during endovascular treatment of intracranial aneurysms: Critical review of the literature. *AJNR Am. J. Neuroradiol*. 2012; 33 (1): 12–15. doi: 10.3174/ajnr.A2403
8. Кандыба Д.В., Бабичев К.Н., Савелло А.В., Ландик С.А., Свистов Д.В. Роль ассистирующих методов при внутрисосудистой окклюзии аневризм головного мозга. *Патол. кровообращения и кардиохирургия*. 2012; (3): 27–33.  
Kandyba D.V., Babichev K.N., Savello A.V., Landik S.A., Svistov D.V. The role of assisting methods in intravascular occlusion of cerebral aneurysms. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2012; (3): 27–33. [In Russian].
9. Pierot L., Barbe C., Nguyen H.A., Herbreteau D., Gauthier J.-Y., Januel A.-C., Bala F., Comby P.-O., Desal H., Velasco S., Aggour M., Chabert E., Sedat J., Trystram D., Marnat G., Gallas S., Rodesch G., Clarençon F., Soize S., Gawlitza M., Spelle L., White P. Intraoperative complications of endovascular treatment of intracranial aneurysms with coiling or balloon-assisted coiling in a prospective multicenter cohort of 1088 participants: Analysis of recanalization after endovascular Treatment of Intracranial Ane. *Radiology*. 2020; 295 (20): 381–389. doi: 10.1148/radiol.2020191842
10. Kim J.H., Choi J.-H. Perioperative dual antiplatelets management for ventriculoperitoneal shunt operation in patients with hydrocephalus after stent-assisted coil embolization of the ruptured intracranial aneurysm. *Clin. Neurol. Neurosurg*. 2020; 195: 106067. doi: 10.1016/j.clineuro.2020.106067

## Сведения об авторах:

**Вадим Вячеславович Берестов**, ORCID: 0000-0003-2491-319X, e-mail: 3021@mail.ru  
**Кирилл Юрьевич Орлов**, к.м.н., ORCID: 0000-0002-4832-6689, e-mail: orlov72@mail.ru  
**Алексей Леонидович Кривошапкин**, чл.-корр. РАН, ORCID: 0000-0003-0789-8039, e-mail: alkr01@yandex.ru  
**Николай Викторович Стрельников**, ORCID: 0000-0002-5200-560X, e-mail: strenik05@mail.ru  
**Анастасия Игоревна Сомова**, e-mail: anigsom@mail.ru  
**Дмитрий Сергеевич Кислицин**, ORCID: 0000-0002-7721-7449, e-mail: kislitsinmd@gmail.com  
**Антон Викторович Горбатов**, ORCID: 0000-0001-6658-5409, e-mail: antonosjn@mail.ru  
**Павел Олегович Селезнев**, ORCID: 0000-0002-8215-4323, e-mail: p.o.seleznev@mail.ru  
**Тимур Салимович Шаяхметов**, ORCID 0000-0002-1842-0818, e-mail: ts-shayakhmetov@yandex.ru;  
**Лев Михайлович Кириллов**, e-mail: l\_kirillov@meshalkin.ru

## Information about the authors:

**Vadim V. Berestov**, ORCID: 0000-0003-2491-319X, e-mail: 3021@mail.ru  
**Kirill Yu. Orlov**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-4832-6689 e-mail: orlov72@mail.ru  
**Alexei L. Krivoshapkin**, corresponding member of RAS, ORCID: 0000-0003-0789-8039, e-mail: alkr01@yandex.ru

**Nikolay V. Strelnikov**, ORCID: 0000-0002-5200-560X, e-mail: strenik05@mail.ru

**Anastasia I. Somova**, e-mail: anigsom@mail.ru

**Dmitriy S. Kislitsin**, ORCID: 0000-0002-7721-7449, e-mail: kislitsinmd@gmail.com

**Anton V. Gorbatykh**, ORCID: 0000-0001-6658-5409, e-mail: antonosjn@mail.ru

**Pavel O. Seleznev**, ORCID: 0000-0002-8215-4323, e-mail: p.o.seleznev@mail.ru

**Timur S. Shayakhmetov**, ORCID 0000-0002-1842-0818, e-mail: ts-shayakhmetov@yandex.ru

**Lev M. Kirillov**, e-mail: l\_kirillov@meshalkin.ru

*Поступила в редакцию 01.07.2021*

*После доработки 18.07.2021*

*Принята к публикации 04.08.2021*

*Received 01.07.2021*

*Revision received 18.07.2021*

*Accepted 04.08.2021*

## Полиморбидность и показатели углеводного, липидного и пуринового обмена у больных артериальной гипертензией

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

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

### Резюме

Цель исследования – изучить особенности взаимосвязи полиморбидной патологии при артериальной гипертензии с нарушениями липидного, пуринового и углеводного обмена. **Материал и методы.** Обследованы 9775 больных артериальной гипертензией с наличием полиморбидной патологии, проходивших обследование и лечение на базе клиники ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины (г. Новосибирск). Пациенты были разделены на две группы: больные артериальной гипертензией без дислипидемии ( $n = 561$  (252 мужчины (44,9 %), 309 женщин (55,1 %), средний возраст  $57,10 \pm 0,60$  года) и с ее наличием ( $n = 9214$  (3879 (42,1 %) мужчин, 5335 (57,9 %) женщин, средний возраст  $57,82 \pm 0,12$  года). **Результаты и их обсуждение.** У больных артериальной гипертензией с дислипидемией чаще, чем в отсутствие последней, встречались гипергликемия, гиперурикемия, было статистически значимо больше содержание в сыворотке крови общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, триглицеридов, индекс атерогенности, а также концентрация глюкозы и мочевой кислоты. У пациентов с дислипидемией по сравнению с лицами без дислипидемии артериальная гипертензия чаще сочеталась с заболеваниями эндокринной системы, расстройствами питания и нарушениями обмена веществ, а также другими болезнями системы кровообращения. **Заключение.** Полученные данные могут служить теоретической основой концепции помощи полиморбидным пациентам, основанной на воздействии на основные ключевые патогенетические механизмы заболеваний, и новых подходов к комплексному лечению, реабилитации и персонализированной профилактики с учетом воздействия на модифицируемые факторы риска.

**Ключевые слова:** полиморбидность, артериальная гипертензия, дислипидемия, гипергликемия, гиперурикемия.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки:** Николаев Ю.А., e-mail: uanikolaev@frcftm.ru

**Для цитирования:** Николаев Ю.А., Поляков В.Я., Митрофанов И.М., Севостьянова Е.В., Ковригин И.И. Полиморбидность и показатели углеводного, липидного и пуринового обмена у больных артериальной гипертензией. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2021; 41 (4): 48–53. doi: 10.18699/SSMJ20210406

## Polymorbidity and indicators of carbohydrate, lipid and purine metabolism in patients with arterial hypertension

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

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

### Abstract

Aim of the study was to investigate the peculiarities of the relationship of polymorbid pathology in arterial hypertension with disorders of lipid, purine and carbohydrate metabolism. **Material and methods.** Patients with arterial hypertension with the presence of polymorbid pathology, who underwent examination and treatment at the clinic of the Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine (Novosibirsk), were examined. A total of 9775 people were examined. The patients were divided into 2 groups: with arterial hypertension in the dyslipidemia absence ( $n = 561$  (252 men (44.9 %), 309 women (55.1 %), average age  $57.1 \pm 0.60$  years) and in the dyslipidemia presence ( $n = 9214$

(3879 (42.1 %) men, 5335 (57.9 %) women, average age  $57.82 \pm 0.12$  years). **Results and discussion.** Hyperglycemia and hyperuricemia were more common in patients with arterial hypertension with dyslipidemia; the indicators were statistically higher: total serum cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, atherogenic index, serum glucose, uric acid compared with patients with arterial hypertension without dyslipidemia. In patients with dyslipidemia, compared with patients without dyslipidemia, arterial hypertension was more often combined with diseases of the endocrine system, nutritional disorders and metabolic disorders, and other diseases of the circulatory system. **Conclusion.** The data obtained can serve as a theoretical basis for the concept of care for polymorbid patients, based on the impact on the main key pathogenetic mechanisms of diseases, and new approaches to complex treatment, rehabilitation and personalized prevention, taking into account the impact on modifiable risk factors.

**Key words:** polymorbidity, arterial hypertension, dyslipidemia, hyperglycemia, hyperuricemia.

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

**Correspondence author:** Nikolaev Yu.A., e-mail: uanikolaev@frcftm.ru

**Citation:** Nikolaev Yu.A., Polyakov V.Ya., Mitrofanov I.M., Sevostyanova E.V., Kovrigin I.I. Polymorbidity and indicators of carbohydrate, lipid and purine metabolism in patients with arterial hypertension. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2021; 41 (4): 48–53. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210406

## Введение

В последние годы по всему миру отмечаются широкое распространение и значительный рост полиморбидности, которая становится актуальной проблемой современной медицины [1–5]. У больных с полиморбидной патологией отмечаются более высокие показатели смертности, госпитализации и осложнений, существенное ухудшение прогноза, снижение функциональных возможностей и качества жизни [1–3]. Для разработки эффективных стратегий профилактики и лечения заболеваний полиморбидного пациента представляется целесообразным выявление общих патогенетических звеньев формирования сочетанной патологии.

В связи с тем что большую часть полиморбидной патологии составляют хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ), являющиеся ведущей причиной заболеваемости и смертности населения во всем мире [6, 7], обосновано предположить возможную патогенетическую роль факторов риска ХНИЗ в формировании полиморбидности у пациентов. Наибольшее клиническое значение представляют модифицируемые метаболические и гемодинамические факторы риска ХНИЗ, к которым относятся ожирение, дислипидемия, гипергликемия, гиперурикемия, повышенное артериальное давление и др. [8]. Выявление и коррекция этих факторов риска существенно повышают эффективность лечебно-профилактических мероприятий у коморбидных пациентов.

Особенный интерес представляет изучение роли факторов риска ХНИЗ в формировании полиморбидности при наличии патологии сердечно-сосудистой системы. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), и в первую очередь артериальная гипертензия (АГ), продолжают лидировать по

распространенности, причинам инвалидизации и смертности населения [8]. АГ, являясь одним из наиболее распространенных ССЗ, также рассматривается как модифицируемый фактор риска [9]. Особое значение в патогенетических механизмах развития АГ имеет снижение эластичности и повышение жесткости сосудистой стенки, которым способствуют дислипидемия и развитие атеросклероза [10]. В то же время роль дислипидемии в формировании множественной сочетанной патологии является недостаточно изученной. В связи с этим является актуальным изучение роли дислипидемии в формировании полиморбидной патологии.

Цель исследования – изучить особенности взаимосвязи полиморбидной патологии при АГ с нарушениями липидного, пуринового и углеводного обмена.

## Материал и методы

Обследованы 9775 больных АГ с наличием коморбидной патологии, проходившие обследование и лечение на базе клиники ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины (г. Новосибирск). Пациенты были разделены на две группы: больные АГ без дислипидемии (первая группа,  $n = 561$  (252 мужчины (44,9 %), 309 женщин (55,1 %), средний возраст  $57,10 \pm 0,60$  года) и с ее наличием (вторая группа,  $n = 9214$  (3879 (42,1 %) мужчин, 5335 (57,9 %) женщин, средний возраст  $57,82 \pm 0,12$  года). По гендерному составу и возрасту группы не различались ( $p > 0,05$ ). Все обследованные дали информированное согласие на участие в исследовании, которое проводилось в соответствии со стандартами Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских

исследований с участием человека» с поправками 2008 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 № 266.

Диагноз верифицировали в условиях стационара с использованием современных методов клинической, функциональной и лабораторной диагностики. При исследовании учитывали все выявленные диагнозы в виде нозологических форм и классов МКБ-10. Транснотозологическую полиморбидность оценивали по числу имеющихся заболеваний по МКБ-10 у одного пациента. Измеряли артериальное давление (по методу Короткова, стандартизированно, трехкратно), рост и массу тела с расчетом индивидуального индекса массы тела (ИМТ; при величине  $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$  учитывали наличие ожирения). Содержание глюкозы, общего холестерина (ХС), триглицеридов, ХС липопротеинов низкой (ЛПНП) и высокой (ЛПВП) плотности, мочевой кислоты определяли в сыворотке крови, взятой в утреннее время натощак, на биохимическом анализаторе «Konelab 30i» Thermo Clinical Labsystems (Финляндия). Гипергликемией считали содержание глюкозы более 5,5 ммоль/л, гиперхолестеринемией – общего ХС более 5 ммоль/л, гиперхолестеринемией ЛПНП – ХС ЛПНП более 3 ммоль/л, гипертриглицеридемией – триглицеридов более 1,7 ммоль/л, гиперурикемией – мочевой кислоты у мужчин более 420 мкмоль/л, у женщин – более 350 мкмоль/л. Индекс атерогенности рассчитывали по формуле: (общий ХС – ЛПВП)/ЛПВП. Гиполипидемией

ЛПВП определяли при понижении содержания ХС ЛПВП менее 1,0 ммоль/л.

Результаты представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ошибки среднего ( $M \pm SE$ ) и частоты встречаемости признака ( $n$  (%)). Сравнительный анализ различий между величинами количественных показателей выполняли с помощью критерия Стьюдента, между частотами встречаемости признаков – с использованием критерия  $\chi^2$  с поправкой Йетса. Корреляционный анализ проводили с применением коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия сравниваемых показателей считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

По уровню транснотозологической полиморбидности первая и вторая группы статистически значимо различались: ее коэффициент равнялся соответственно  $6,01 \pm 0,11$  и  $6,30 \pm 0,03$  ( $p = 0,0232$ ); во второй группе достоверно чаще встречалось ожирение, а также было значимо больше содержание в сыворотке крови общего ХС (на 43,7 %), ХС ЛПНП (на 90,4 %), триглицеридов (на 97,8 %), индекс атерогенности (на 94,0 %), концентрация глюкозы (на 7,7 %) и мочевой кислоты (на 11,5 %) (таблица). Гипергликемия и гиперурикемия статистически значимо чаще встречались во второй группе (20,4 %), чем в первой (соответственно 20,4 и 13,8 %,  $p = 0,0001$ ; 29,5 и 17,3 %, и  $p = 0,0000$ ), а уровень глюкозы в сыворотке крови был меньше на 40 % (см. таблицу).

**Таблица.** Антропометрические данные и биохимические показатели у больных АГ с наличием и отсутствием дислипидемии

**Table.** Anthropometric data and biochemical parameters in patients with arterial hypertension, depending on the presence or absence of dyslipidemia

| Группа/показатель                    | АГ без дислипидемии |                   | АГ с дислипидемией |                   | $p$     |
|--------------------------------------|---------------------|-------------------|--------------------|-------------------|---------|
|                                      | $n$                 | Значение          | $n$                | Значение          |         |
| Рост, см                             | 541                 | $165,68 \pm 0,51$ | 8829               | $165,76 \pm 0,23$ | 0,9320  |
| Масса тела, кг                       | 535                 | $78,44 \pm 0,73$  | 8770               | $85,09 \pm 0,19$  | <0,0001 |
| ИМТ, $\text{кг/м}^2$                 | 535                 | $28,50 \pm 0,25$  | 8761               | $32,88 \pm 1,27$  | 0,3934  |
| Наличие ожирения                     | 561                 | 187 (33,3 %)      | 9214               | 4803 (52,1 %)     | <0,0001 |
| Содержание общего ХС, ммоль/л        | 561                 | $4,28 \pm 0,02$   | 9202               | $6,15 \pm 0,02$   | <0,0001 |
| Содержание ХС ЛПНП, ммоль/л          | 561                 | $2,08 \pm 0,26$   | 7212               | $3,96 \pm 0,01$   | <0,0001 |
| Содержание ХС ЛПВП, ммоль/л          | 561                 | $1,75 \pm 0,26$   | 7230               | $1,25 \pm 0,00$   | <0,0001 |
| Содержание триглицеридов, ммоль/л    | 561                 | $0,99 \pm 0,01$   | 9178               | $1,96 \pm 0,02$   | <0,0001 |
| Индекс атерогенности                 | 561                 | $1,94 \pm 0,02$   | 7226               | $4,22 \pm 0,03$   | <0,0001 |
| Содержание глюкозы, ммоль/л          | 558                 | $4,81 \pm 0,04$   | 9086               | $5,18 \pm 0,02$   | <0,0001 |
| Содержание мочевой кислоты, мкмоль/л | 446                 | $303,81 \pm 4,45$ | 6923               | $338,80 \pm 1,25$ | <0,0001 |

**Примечание:**  $n$  – количество пациентов, у которых определялся данный показатель.

У больных второй группы АГ чаще сочеталась с заболеваниями IV класса («Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ») ( $r_s = 0,22$ ,  $p < 0,0001$ ) и заболеваниями класса XIV («Болезни мочеполовой системы») ( $r_s = 0,12$ ,  $p < 0,0001$ ).

### Обсуждение

АГ, оставаясь одним из наиболее распространенных заболеваний, все чаще встречается в сочетании с другими патологическими процессами [11–13]. Показано взаимно отягощающее влияние ССЗ и других заболеваний за счет системных сосудистых нарушений, метаболических, гормональных, иммунных механизмов, повреждений клеточных мембран, изменений системы гемостаза [14–16].

Важное значение в патогенетической взаимосвязи АГ, ССЗ и атеросклероза имеют состояние эндотелия, проявления эндотелиальной дисфункции [17]. Последняя обнаруживается как при всех ССЗ, включая АГ и атеросклероз, так и при сахарном диабете и многих других патологических процессах. Ее развитие связано с неадекватным увеличением или снижением образования в эндотелии биологически активных веществ. К факторам риска повреждения эндотелия относятся гиперхолестеринемия, гипергомоцистемия, гиперпродукция цитокинов (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-8) [18, 19]. Увеличение содержания липидов в сыворотке крови больных АГ воздействует на эндотелий сосудов и активирует иммунную систему, способствуя развитию атеросклероза, формированию эндотелиальной дисфункции, повышая жесткость сосудов и вызывая прогрессирование АГ. Дислипидемия и изменения сосудистой стенки, которые патогенетически связаны с функциональным состоянием лимфоцитов и полиморфно-ядерных лейкоцитов, рассматриваются в некоторых исследованиях с позиций воспалительной этиологии атеросклероза и АГ. На начальных стадиях они проявляются снижением эластичности сосудистой стенки, способствуя повышению скоростных показателей кровотока. Патогенетические связи скоростных показателей кровотока с биохимическими маркерами нарушения липидного обмена могут реализовываться через NO-зависимые механизмы регуляции сосудистого тонуса [20, 21] и систему вегетативного регулирования.

Нами получены данные о том, что у больных с дислипидемией АГ чаще сочеталась с болезнями эндокринной системы, расстройствами питания и нарушениями обмена веществ. Дислипидемия, нарушение регуляции сосудистого тонуса,

углеводного и пуринового обмена являются важными патогенетическими звеньями заболеваний щитовидной железы, при патологических изменениях уровня половых гормонов и другой эндокринной патологии [22–25].

Полученные данные могут служить теоретической основой концепции помощи полиморбидным пациентам, основанной на воздействии на основные ключевые патогенетические механизмы заболеваний, и новых подходов к комплексному лечению, реабилитации и персонализированной профилактики с учетом воздействия на модифицируемые факторы риска, что позволит на краткосрочном этапе повысить эффективность ведения таких пациентов, уменьшить длительность их пребывания на больничной койке, уменьшить затраты на лечение, а в долгосрочной перспективе – повысить качество и продолжительность жизни таких больных, снизить инвалидизацию и смертность.

### Заключение

У больных АГ с дислипидемией чаще, чем в отсутствие последней, встречаются гипергликемия, гиперурикемия, значимо больше содержание в сыворотке крови общего ХС, ХС ЛПНП, триглицеридов, индекс атерогенности, концентрация глюкозы и мочевой кислоты.

### Список литературы / References

1. Violan C., Foguet-Boreu Q., Flores-Mateo G., Salisbury Ch., Blom J., Freitag M., Glynn L., Muth C., Valderas J.M. Prevalence, determinants and patterns of multimorbidity in primary care: a systematic review of observational studies. *PLoS One*. 2014; 9 (7): 102149. doi: 10.1371/journal.pone.0102149
2. Roberts K.C., Rao D., Bennett T.L., Loukine L., Jayaraman G.C. Prevalence and patterns of chronic disease multimorbidity and associated determinants in Canada. *Health Promot. Chronic Dis. Prev. Can.* 2015; 35 (6): 87–94. doi: 10.24095/hpcdp.35.6.01
3. Белялов Ф.И. Лечение внутренних болезней в условиях коморбидности. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016: 544 с.
4. Belyalov F.I. Treatment of internal diseases in terms of comorbidity. Moscow: GEOTAR-Media, 2016: 544 p. [In Russian].
5. Николаев Ю.А., Севостьянова Е.В., Митрофанов И.М., Поляков В.Я., Долгова Н.А. Особенности полиморбидности у пациентов терапевтической клиники кардиологического и гастроэнтерологического профиля. *Терапевт. арх.* 2016; (1): 40–45. doi: 10.17116/terarkh201688140-45
6. Nikolaev Yu.A., Sevost'yanova E.V., Mitrofanov I.M., Polyakov V.Ya., Dolgova N.A. Features of polymorbidity in patients of the therapeutic clinic of

cardiological and gastroenterological profile. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2016; (1): 40–45. [In Russian]. doi: 10.17116/terarkh201688140-45

5. Ahmadi B., Alimohammadian M., Yaseri M., Majidi A., Boreiri M., Islami F., Poustchi H., Derakhshan M.H., Feizesani A., Pourshams A., Abnet C.C., Brennan P., Dawsey S.M., Kamangar F., Boffetta P., Sadjadi A., Malekzadeh R. Multimorbidity: epidemiology and risk factors in the Golestan Cohort Study, Iran: A cross-sectional analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95 (7): e2756. doi: 10.1097/MD.0000000000002756

6. World Health Organization. Noncommunicable Diseases Country Profiles 2011. Geneva: WHO Press; 2011. 209 p.

7. Ferretti F. Unhealthy behaviours: an international comparison. *PLoS One*. 2015; 10 (10): 1–14. doi: 10.1371/journal.pone.0141834. eCollection 2015

8. Оганов Р.Г., Комаров Ю.М., Масленникова Г.С. Демографические проблемы как зеркало здоровья нации. *Профилактик. мед.* 2009; 12 (2): 3–8.

Oganov R.G., Komarov Ju.M., Maslennikova G.S. Demographic problems as a mirror of the nation's health. *Profilakticheskaja meditsina = Preventive Medicine*. 2009; 12 (2): 3–8. [In Russian].

9. Европейские клинические рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (пересмотр 2016 г.). *Рос. кардиол. ж.* 2017; 146 (6): 7–85. doi: 10.15829/1560-4071-2017-6-7-85

European clinical guidelines for the prevention of cardiovascular diseases (2016 revision). *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2017; 146 (6): 7–85. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2017-6-7-85

10. Brown I.A.M., Diederich L., Good M.E., DeLalio L.J., Murphy S.A., Cortese-Krott M.M., Hall J.L., Le T.H., Isakson B.E. Vascular smooth muscle remodeling in conductive and resistance arteries in hypertension. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2018; 38 (9): 1969–1985. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.311229

11. Российское кардиологическое общество. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Рос. кардиол. ж.* 2020; 25 (3): 149–218. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786

Russian Society of Cardiology. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25 (3): 149–218. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786

12. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertension*. 2003; 21 (6): 1011–1053. doi: 10.1097/00004872-200306000-00001

13. Sum G., Salisbury C., Koh G.C., Atun R., Oldenburg B., McPake B., Vellakkal S., Lee J.T. Implications of multimorbidity patterns on health care utilization and quality of life in middle-income countries:

cross-sectional analysis. *J. Glob. Health*. 2019; 9 (2): 020413. doi: 10.7189/jogh.09.020413

14. Николаев Ю.А., Геворгян М.М., Козарук Т.В., Кузнецова А.П., Поляков В.Я. Особенности клинико-биохимических и иммунологических показателей у больных артериальной гипертензией, пришедших жителей Севера, сочетанной с заболеваниями гепатобилиарной системы. *Бюл. СО РАМН*. 2012; 32 (4): 66–71.

Nikolaev Ju.A., Gevorgjan M.M., Kozaruk T.V., Kuznetsova A.P., Poljakov V.Ja. Features of clinical-biochemical and immunological indicators in patients with arterial hypertension, newcomers from the North, combined with diseases of the hepatobiliary system. *Byulleten' Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Bulletin of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences*. 2012; 32 (4): 66–71. [In Russian].

15. Белоусов Ю.В. Коморбидность при заболеваниях пищеварительной системы у детей. *Здоровье ребенка*. 2012; (1): 134–136.

Belousov Yu.V. Comorbidity in diseases of the digestive system of children. *Zdorov'e rebenka = Child. Health*. 2012; (1): 134–136. [In Russian].

16. Чесникова А.И., Батюшин М.М., Терентьев В.П. Артериальная гипертензия и коморбидность: современное состояние проблемы. *Артериал. гипертензия*. 2016; 22 (5): 432–440. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-5-432-440

Chesnikova A.I., Batyushin M.M., Terent'ev V.P. Arterial hypertension and comorbidity: current state of the problem. *Arterial'naya gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2016; 22 (5): 432–440. [In Russian]. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-5-432-440

17. Агеев Ф.Т. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний. *Серд. недостаточность*. 2003; (1): 22–25.

Ageev F.T. The role of endothelial dysfunction in the development and progression of cardiovascular diseases. *Serdechnaya nedostatocnost' = Russian Heart Failure Journal*. 2003; (1): 22–25. [In Russian].

18. Ющук Е.Н., Васюк Ю.А., Хадзегова А.Б., Филиппов П.Г., Иванова С.В., Школьник Е.Л., Куликов К.Г., Дударенко О.П. Эндотелиальная дисфункция при заболеваниях сердечно-сосудистой системы и методы ее коррекции. *Клин. фармакол. и терапия*. 2005; 14 (3): 85–88.

Jushhuk E.N., Vasjuk Ju.A., Hadzegova A.B., Filippov P.G., Ivanova S.V., Shkol'nik E.L., Kulikov K.G., Dudarenko O.P. Endothelial dysfunction in diseases of the cardiovascular system and methods of its correction. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical Pharmacology and Therapy*. 2005; 14 (3): 85–88. [In Russian].

19. Born G., Schwartz C. Vascular endothelium. Stuttgart: Schattauer, 1997. 390 p.

20. Рагино Ю.И., Чернявский А.М., Полонская Я.В., Волков А.М., Каштанова Е.В. Содержание

провоспалительных цитокинов, хемотрактантов и деструктивных металлопротеиназ в разных типах нестабильных атеросклеротических бляшек. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2011; (1): 23–27.

Ragino Ju.I., Chernjavskij A.M., Polonskaja Ja.V., Volkov A.M., Kashtanova E.V. The content of proinflammatory cytokines, chemoattractants and destructive metalloproteinases in different types of unstable atherosclerotic plaques. *Ateroskleroz i dislipidemii = The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2011; (1): 23–27. [In Russian].

21. Поспелова Л.М., Сорокоумов В.А., Белякова Л.А. К вопросу о возможности уточнения тактики лечения атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий с помощью лабораторной диагностики. *Успехи соврем. естествозн.* 2014; 12 (3): 186–190.

Pospelova L.M., Sorokoumov V.A., Beljakova L.A. To the question of the possibility of clarifying the tactics of treatment of atherosclerotic lesions of brachiocephalic arteries using laboratory diagnostics. *Uspekhi sovremennogo yestestvoznaniya = Advances in Current Natural Sciences*. 2014; 12 (3): 186–190. [In Russian].

22. Фатеева А.А., Унербаева С.А., Ильмалиева А.Ж., Петунина Н.А. Иммуновоспалительные реакции у пациентов при коморбидном течении тиреоидной патологии и метаболического синдрома (полного и неполного метаболического синдрома). *Соврем. наука: актуал. пробл. теории и практ. Сер. Естеств. и техн. науки*. 2016; 9–10: 77–81.

Fateeva A.A., Unerbaeva S.A., Il'malieva A.Zh., Petunina N.A. Immuno-inflammatory reactions in patients with comorbid thyroid disease and metabolic syndrome (complete and incomplete metabolic syndrome). *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*. 2016; 9–10: 77–81. [In Russian].

23. Сапожников А.Н., Леонова Е.Э., Яхина Г.Х., Данилова К.С. Патология эндокринной системы как фактор риска «острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST» при малоизмененных коронарных артериях. *Международ. ж. сердца и сосуд. забол.* 2017; 5 (13): 23–29.

Sapozhnikov A.N., Leonova E.E., Jahina G.H., Danilova K.S. Pathology of the endocrine system as a risk factor for «acute coronary syndrome without ST segment elevation» in poorly modified coronary arteries. *Mezhdunarodnyy zhurnal serdtsa i sosudistykh zaboolevaniy = International Heart and Vascular Disease Journal*. 2017; 5 (13): 23–29. [In Russian].

24. Вовк К.В., Николенко Е.Я., Сокруто О.В., Власенко О.А., Кратенко А.С., Мартыненко М.В., Александрова Н.К., Ларичева Л.В., Кандыба В.П., Летик И.В. Необходимость применения статинов у больных с гипотиреозом: за и против. *Br. Med. Bull.* 2018; 128 (1): 209–215.

Vovk K.V., Nikolenko E.Ja., Sokruto O.V., Vlasenko O.A., Kratenko A.S., Martynenko M.V., Aleksandrova N.K., Laricheva L.V., Kandyba V.P., Letik I.V. The need for statins in patients with hypothyroidism: pros and cons. *Br. Med. Bull.* 2018; 128 (1): 209–215. [In Russian].

25. Гусова З.Р., Дзантиева Е.О. Роль висцерального ожирения и дефицита тестостерона в формировании метаболических нарушений у мужчин. *Вестн. урологии*. 2019; 7 (3): 14–22. doi: 10.21886/2308-6424-2019-7-3-14-22

Gusova Z.R., Dzantieva E.O. The role of visceral obesity and testosterone deficiency in the formation of metabolic disorders in men. *Vestnik urologii = Urology Bulletin*. 2019; 7 (3): 14–22. [In Russian]. doi: 10.21886/2308-6424-2019-7-3-14-22

#### Сведения об авторах:

**Юрий Алексеевич Николаев**, д.м.н., e-mail: uanikolaev@frcftm.ru  
**Владимир Яковлевич Поляков**, д.м.н., e-mail: vpolyakov15@mail.ru  
**Игорь Михайлович Митрофанов**, д.м.н., e-mail: mim07@mail.ru  
**Евгения Викторовна Севостьянова**, к.м.н., e-mail: luck.nsk@rambler.ru  
**Игорь Игоревич Ковригин**, e-mail: ahilles9@bk.ru

#### Information about the authors:

**Yuri A. Nikolaev**, doctor of medical sciences, e-mail: nicol@centercem.ru, uanikolaev@frcftm.ru  
**Vladimir Ya. Polyakov**, doctor of medical sciences, e-mail: vpolyakov15@mail.ru  
**Igor M. Mitrofanov**, doctor of medical sciences, e-mail: mim07@mail.ru  
**Evgeniya V. Sevostyanova**, candidate of medical sciences, e-mail: luck.nsk@rambler.ru  
**Igor I. Kovrigin**, e-mail: ahilles9@bk.ru

Поступила в редакцию 01.03.2021  
 После доработки 31.05.2021  
 Принята к публикации 31.05.2021

Received 01.03.2021  
 Revision received 31.05.2021  
 Accepted 31.05.2021

## Сердечно-сосудистые осложнения у пациентов с пневмониями тяжелого течения при гриппе А/Н1N1/09

Ю.В. Первоушина, В.В. Горбунов, С.А. Лукьянов

*Читинская государственная медицинская академия Минздрава России  
672000, г. Чита, ул. Горького, 39а*

### Резюме

Цель исследования – проанализировать частоту и характер сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при гриппе А/Н1N1/09 в Забайкальском крае в период с 2018 по 2019 г. **Материал и методы.** Проанализировано 86 случаев тяжелого течения гриппа А/Н1N1/09. **Результаты и их обсуждение.** Пациенты были разделены на две группы, сопоставимые по полу и возрасту, первую группу составили лица с сердечно-сосудистыми осложнениями при гриппе А/Н1N1/09 (41 человек), вторую – больные без осложненного течения гриппа (45 человек). Средний возраст больных в первой группе составил  $60 \pm 13,7$  года. По результатам ЭКГ доминировала синусовая тахикардия с частотой сердечных сокращений  $94 \pm 14,2$  уд./мин в сочетании с различными нарушениями ритма и проводимости: наджелудочковая экстрасистолия – у пяти (12 %) больных, острая (пароксизмальная) форма фибрилляции предсердий – у 19 (46 %), желудочковая экстрасистолия – у семи (17 %), полная блокада правой ножки пучка Гиса – у семи (17 %), полная блокада левой ножки пучка Гиса – у семи (17 %), атриовентрикулярная блокада 1-й степени – у одного (2 %) больного. Синдром удлинённого интервала QT наблюдался у пяти (12 %) пациентов. Со стороны сердечно-сосудистой системы отмечались тяжелые осложнения, такие как миоперикардит (у двух (5 %) человек), декомпенсация хронической сердечной недостаточности (у четырех (10 %) человек), тромбоэмболия легочной артерии (у одного (2 %)), острый инфаркт миокарда (у 11 (27 %)). Летальность в данной группе составила 12 (29 %) случаев от числа госпитализированных. Средний возраст больных во второй группе составлял  $58 \pm 14,1$  года. По результатам ЭКГ в 98 % случаев выявлена синусовая тахикардия с частотой сердечных сокращений  $91 \pm 9,4$  уд./мин. У трех (7 %) пациентов регистрировалась полная блокада левой ножки пучка Гиса, у одного больного (2 %) – фибрилляция предсердий. Других нарушений ритма и проводимости, а также органической патологии сердца у данной группы пациентов не выявлено. Летальность составила 5 (11 %) человек. **Заключение.** Среди пациентов с тяжелым течением гриппа А/Н1N1/09 преобладали лица пожилого возраста с отягощенным преморбидным фоном. Тяжелые осложнения, которые наблюдались со стороны сердечно-сосудистой системы, преимущественно представлены аритмиями сердца и развитием острого инфаркта миокарда. Летальный исход наступал на 8–22-й день от начала заболевания. Наличие сердечно-сосудистых осложнений увеличивало летальность в 2 раза.

**Ключевые слова:** грипп, пневмония, Забайкальский край, аритмии, миокардит.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки:** Первоушина Ю.В., e-mail: Yuliya.pervoushina@mail.ru

**Для цитирования:** Первоушина Ю.В., Горбунов В.В., Лукьянов С.А. Сердечно-сосудистые осложнения у пациентов с пневмониями тяжелого течения при гриппе А/Н1N1/09. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2021; 41 (4): 54–57. doi: 10.18699/SSMJ20210407

## Cardiovascular complications in patients with severe pneumonia with influenza A/H1N1/09

Yu.V. Pervoushina, V.V. Gorbunov, S.A. Lukyanov

*Chita State Medical Academy of Minzdrav of Russia  
672000, Chita, Gorky str., 39a*

### Abstract

Aim of the study was to analyze the frequency and nature of cardiovascular complications in influenza A/H1N1/09 in Zabaykalsky Krai from 2018 to 2019. **Material and methods.** 86 cases of severe influenza A/H1N1/09 were analyzed. **Results.** The patients were divided into 2 groups, comparable by gender and age. The first group consisted of patients

with cardiovascular complications of influenza A/H1N1 / 09 (41 people). The second group consisted of patients without complicated flu (45 people). The average age of patients in the first group was  $60 \pm 13.7$  years. According to the ECG results, sinus tachycardia with a heart rate of  $94 \pm 14.2$  beats/min was dominant, in combination with various rhythm and conduction disorders: supraventricular extrasystole – in 5 (12 %) patients, acute (paroxysmal) atrial fibrillation – in 19 (46 %), ventricular extrasystole – in 7 (17 %), complete right and left bundle branch block – in 7 (17 %) and 7 (17 %), respectively, atrioventricular block of the 1st degree – in 1 (2 %) patients. Long QT syndrome was revealed in 5 patients (12 %). The severe cardiovascular system complications were: myopericarditis in 2 (5 %) people, decompensation of chronic heart failure in 4 (10 %) people, pulmonary embolism in 1 (2 %), acute myocardial infarction in 11 (27 %). The mortality rate in this group was 12 (29 %) cases from hospitalized patients. The average age of patients in the second group was  $58 \pm 14.1$  years. According to the ECG results, sinus tachycardia with a heart rate of  $91 \pm 9.4$  beats/min was detected in 98 % of cases, 3 (7 %) patients had complete left bundle branch block, 1 (2 %) patient had atrial fibrillation. No other rhythm or conduction disturbances were detected. No organic heart pathology was detected in this group of patients. The mortality rate was 5 (11 %) people. **Conclusion.** The analysis of 86 cases showed that elderly patients with a heavy premorbid background prevailed. The severe cardiovascular system complications were mainly represented by cardiac arrhythmias and the development of acute myocardial infarction. The fatal outcome occurred on the 8th-22nd day from the onset of the disease. The presence of cardiovascular complications doubles the mortality rate.

**Key words:** influenza, pneumonia, Zabaykalsky Krai, arrhythmias, myocarditis.

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

**Correspondence author:** Pervoushina Yu.V., e-mail: Yuliya.pervoushina@mail.ru

**Citation:** Pervoushina Yu.V., Gorbunov V.V., Lukyanov S.A. Cardiovascular complications in patients with severe pneumonia with influenza A/H1N1 / 09. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2021; 41 (4): 54–57. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210407

## Введение

Сердечно-сосудистые заболевания составляют примерно 30 % заболеваний во всем мире. В дополнение к традиционным факторам риска (гипертония, курение, сахарный диабет, ожирение, гиподинамия, дислипидемия) гриппозная инфекция уже давно считается непосредственно способствующей сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [1]. Различные инфекционные агенты участвуют в развитии и прогрессировании атеросклероза, а РНК вируса гриппа обнаружена в атеросклеротических бляшках человека. Экспериментальные отчеты показывают, что гриппозные инфекции могут вызывать прямое повреждение сердца, от бессимптомных нарушений ЭКГ до миоперикардита и острого инфаркта миокарда, а также оказывать системное действие через воспалительные цитокины и протромботические изменения, которые могут привести к популяционному увеличению числа сердечно-сосудистых госпитализаций и смертности [2, 3]. В умеренных регионах эпидемии гриппа ежегодно повторяются зимой и совпадают с резкими скачками смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Это время может служить основой для активных усилий по смягчению последствий для общественного здравоохранения.

Самым частым осложнением, которое определяет тяжесть заболевания, является пневмония. Гриппозная инфекция, осложнившаяся в ранние сроки пневмонией, имеет тяжелое течение с развитием сердечно-сосудистой и дыхательной

недостаточности [4, 5]. Цель настоящего исследования – проанализировать частоту и характер сердечно-сосудистых осложнений при гриппе А/Н1N1/09 в Забайкальском крае в период 2018–2019 гг.

## Материал и методы

Проанализировано 86 случаев тяжелого течения гриппа А/Н1N1/09. Диагноз подтверждали методом ПЦР: прижизненно – в смывах из носоглотки, посмертно – в материалах секционных тканей. Диагнозы установлены в соответствии с совместными рекомендациями Европейского респираторного общества и Европейского общества клинической микробиологии и инфекционных заболеваний (European Respiratory Society (ERS) / European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID)), 2011. Для выявления лиц с тяжелой внебольничной пневмонией использовались критерии Американского торакального общества / Американского общества по инфекционным болезням, шкала SMART-COP и ее модификации. Пациенты получали противовирусные препараты, антибиотики, дополнительную респираторную поддержку или искусственную вентиляцию легких. Лечение сопутствующей кардиальной патологии проводилось β-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, антиаритмическими и мочегонными препаратами, дезагрегантами, антикоагулянтами.

Критерии включения в исследование: взрослые пациенты обоего пола с диагнозом внебольничной пневмонии на фоне гриппа А/Н1N1/09, не получавшие амбулаторно терапию, не вакцинированные от гриппа. Критерии исключения: беременность, наличие синдрома приобретенного иммунодефицита человека и других иммунодефицитных состояний.

Полученные данные представлены в виде абсолютных и относительных величин, среднего арифметического и стандартного отклонения. Для сравнения показателей использовался критерий  $\chi^2$  Пирсона или критерий Фишера, расчет относительного риска (OR), а также значения границ 95%-го доверительного интервала (95 % ДИ). Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

В стационар больные поступили в первую неделю болезни. Пациенты, которых заболевание привело к летальному исходу, имели отягощенный преморбидный фон, избыточную массу тела и ожирение, ИБС. Гипертоническая болезнь как фактор риска была более чем у 50 % обследованных. Амбулаторно терапия противовирусными и антибактериальными препаратами не проводилась. Начало заболевания у всех пациентов было острым: с лихорадкой до 39–41 °С, симптомами интоксикации и катаральными явлениями. При поступлении состояние больных было расценено как тяжелое и крайне тяжелое.

Обследованные были разделены на две группы, сопоставимые по возрасту и полу: первую составили лица с сердечно-сосудистыми осложнениями при гриппе А/Н1N1/09 (41 человек), вторую – больные без осложненного течения гриппа (45 человек).

Средний возраст пациентов первой группы составлял  $60 \pm 13,7$  года, длительность пребывания в стационаре – 15 койкодней. У всех больных наблюдалось тахипноэ с частотой дыхательных движений  $23 \pm 8,3$  в минуту. Сатурация равнялась  $86,1 \pm 7,7$  %. По результатам ЭКГ доминировала синусовая тахикардия с частотой сердечных сокращений  $94 \pm 14,2$  уд./мин в сочетании с различными нарушениями ритма и проводимости: острая (пароксизмальная) форма фибрилляции предсердий – у 19 (46 %) больных, наджелудочковая экстрасистолия – у 5 (12 %), желудочковая экстрасистолия – у 7 (17 %), полная блокада левой ножки пучка Гиса – у 7 (17 %), полная блокада правой ножки пучка Гиса – у 7 (17 %), атриовентрикулярная блокада 1-й степени – у одного (2 %) больного, синдром удлинённого интервала QT – у 5 (12 %).

Со стороны сердечно-сосудистой системы наблюдались тяжелые осложнения: миоперикар-

дит – у 2 (5 %) человек, декомпенсация хронической сердечной недостаточности – у 4 (10 %), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) – у одного (2 %), острый инфаркт миокарда (ОИМ) – у 11 (27 %). Летальность в данной группе составила 12 (29 %) случаев из числа госпитализированных.

Средний возраст больных второй группы составлял  $58 \pm 14,1$  года, длительность пребывания в стационаре – 13 койкодней. У всех пациентов наблюдалось тахипноэ с частотой дыхательных движений  $22 \pm 2$  в минуту. Сатурация равнялась  $90,3 \pm 4,5$  %. По результатам ЭКГ в 98 % случаев выявлена синусовая тахикардия с частотой сердечных сокращений  $91 \pm 9,4$  уд./мин. У 3 (7 %) пациентов регистрировалась полная блокада левой ножки пучка Гиса (ПБЛНПГ), у одного (2 %) – фибрилляция предсердий. Других нарушений ритма и проводимости, а также органической патологии сердца у данной группы пациентов не выявлено. Летальность составила 5 (11 %) человек.

При сравнении двух групп можно сделать вывод, что летальность в первой группе достоверно выше ( $p = 0,0323$ ), риск наступления смерти увеличивается при наличии сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, OR 1,05 (95 % ДИ 1,05–10,43).

## Обсуждение

Связь кардиальной патологии с инфекционными возбудителями показана в ряде исследований [6]. Поражение сердечно-сосудистой системы развивается как при бактериальных, так и при вирусных инфекциях. Сердечные аритмии, особенно *de novo*, или ухудшение фибрилляции предсердий являются частым ранним осложнением у пациентов с пневмониями, такие больные имеют повышенный риск развития сердечной недостаточности при поступлении в стационар и до 10 лет после выписки из стационара [7].

Миокардит при инфекционных заболеваниях встречается с частотой 5–20 %. В период эпидемии гриппа клинические и инструментальные признаки миокардита обнаруживают у 1–5 % больных. В большинстве случаев в разгар инфекционного заболевания он остается невыявленным, что в дальнейшем может приводить к развитию кардиосклероза. В пандемию гриппа А/Н1N1/09 миокардит диагностировали в 5–15 % случаев. Описаны случаи молниеносного течения миокардита при гриппе [8]. В нашем исследовании заболевание встречалось у 5 % больных, преобладали острый инфаркт миокарда и декомпенсация хронической сердечной недостаточности, что говорит об изменениях метаболического характера на фоне интоксикации и выраженного воспаления.

## Заключение

Среди пациентов с тяжелым течением гриппа А/Н1N1/09 преобладали лица пожилого возраста с отягощенным преморбидным фоном. Тяжелые осложнения, которые наблюдались со стороны сердечно-сосудистой системы, преимущественно представлены аритмиями сердца и развитием острого инфаркта миокарда. Летальный исход наступал на 8–22-й день от начала заболевания. Наличие сердечно-сосудистых осложнений увеличивало летальность в 2 раза.

## Список литературы / References

1. Биличенко Т.Н., Чучалин А.Г. Заболеваемость и смертность населения России от острых респираторных вирусных инфекций, пневмонии и вакцинопрофилактика. *Терапевт. арх.* 2018; 90 (1): 22–26. doi: 10.17116/terarkh201890122-26

Bilichenko T.N., Chuchalin A.G. Morbidity and mortality of the Russian population from acute respiratory viral infections, pneumonia and vaccinoprophylaxis. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive.* 2018; 90 (1): 22–26. [In Russian]. doi: 10.17116/terarkh201890122-26

2. Визель А., Визель И., Гизатуллина Э. Пневмония у больных ХОБЛ, получающих ингаляционные глюкокортикостероиды. *Врач.* 2017; (2): 17–23.

Wiesel A., Wiesel I., Gizatullina E. Pneumonia in COPD patients receiving inhaled glucocorticosteroids. *Vrach = Doctor.* 2017; (2): 17–23. [In Russian].

3. Черенкова О.В. Особенности течения и диагностические этапы пневмонии в пожилом и старческом возрасте на фоне сопутствующих болезней внутренних органов. *Систем. анализ и управл. в биомед. системах.* 2015; 10 (3): 511–517.

Cherenkova O.V. Features of the course and diagnostic stages of pneumonia in the elderly and senile age against the background of concomitant diseases of the internal organs. *Sistemnyy analiz i upravleniye v biomeditsinskikh sistemakh = Systems Analysis and Con-*

*trol in Biomedical Systems.* 2015; 10 (3): 511–517. [In Russian].

4. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С., Авдеев С.Н., Тюрин И.Е., Руднов В.А., Рачина С.А., Фесенко О.В. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. *Пульмонология.* 2014; 14 (4): 13–48.

Chuchalin A.G., Sinopalnikov A.I., Kozlov R.S., Avdeev S.N., Tyurin I.E., Rudnov V.A., Rachina S.A., Fesenko O.V. Clinical recommendations for the diagnosis, treatment and prevention of severe community-acquired pneumonia in adults. *Pul'monologiya = Pulmonology.* 2014; 14 (4): 13–48. [In Russian].

5. Хамитов Р.Ф., Малова А.А., Григорьева И.В. Лечение внебольничных пневмоний: предикторы летальных исходов. *Казан. мед. ж.* 2014; 95 (3): 356–361. doi: 10.17816/KMJ1513

Khamitov R.F., Malova A.A., Grigorieva I.V. Treatment of community-acquired pneumonia: predictors of fatal outcomes. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal.* 2014; 95 (3): 356–361. [In Russian]. doi: 10.17816/KMJ1513

6. Хамитов Р.Ф., Пальмова Л.Ю., Сулбаева К.Р. Тяжелые пневмонии в клинической практике. *Казан. мед. ж.* 2016; 97 (6): 994–999. doi: 10.17750/KMJ2016-994

Khamitov R.F., Palmov L.Y., Sulbaeva K.R. Severe pneumonia in clinical practice. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal.* 2016; 97 (6): 994–999. [In Russian]. doi: 10.17750/KMJ2016-994

7. Restrepo M.I., Reyes L.F. Pneumonia as a cardiovascular disease. *Respirology.* 2018; 23 (3): 250–259. doi: 10.1111/resp.13233

8. Quan T.P., Fawcett N.J., Wrightson J.M., Finney J., Wyllie D., Jeffery K., Jones N., Shine B., Clarke L., Crook D., Walker A.S., Peto T.E.A., Infections in Oxfordshire Research Database (IORD). Increasing burden of community-acquired pneumonia leading to hospitalisation, 1998–2014. *Thorax.* 2016; 71 (6): 535–542. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207688

## Сведения об авторах:

Юлия Викторовна Первоушина, ORCID: 0000-0001-9188-9922, e-mail: yuliya.pervoushina@mail.ru

Владимир Владимирович Горбунов, д.м.н., проф., e-mail: gorbunovvv2008@mail.ru

Сергей Анатольевич Лукьянов, к.м.н., e-mail: lukyanov-sergei@mail.ru

## Information about the authors:

Yulia V. Pervoushina, ORCID: 0000-0001-9188-9922, e-mail: yuliya.pervoushina@mail.ru

Vladimir V. Gorbunov, doctor of medical sciences, professor, e-mail: gorbunovvv2008@mail.ru

Sergey A. Lukyanov, candidate of medical sciences, e-mail: lukyanov-sergei@mail.ru

Поступила в редакцию 20.02.2021

После доработки 20.04.2021

Принята к публикации 07.05.2021

Received 20.02.2021

Revision received 20.04.2021

Accepted 07.05.2021

## Интенсивность экспрессии CD36 субпопуляциями моноцитов и показатели липидного спектра крови у пациентов без установленных атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний

И.И. Долгушин, В.В. Генкель, И.И. Шапошник, И.Л. Батурина, А.С. Кузнецова, А.Ю. Савочкина

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

### Резюме

На современном этапе изучения атеросклероза установлено, что хроническая активация врожденного иммунитета, вызывающая персистирующее низкоинтенсивное стерильное воспаление, играет важнейшую роль на всех стадиях атерогенеза. Лабораторная оценка сигнальных путей, связанных с молекулярными паттернами (DAMP), при атеросклерозе и ассоциированных с ним сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) может способствовать открытию новых диагностических и прогностических маркеров. Цель исследования – изучить взаимосвязи показателей липидного обмена и экспозиции CD36 на циркулирующих моноцитах у пациентов без установленных ССЗ. **Материал и методы.** В исследование были включены 42 пациента в возрасте 40–64 лет без установленных атеросклеротических ССЗ, 19 (45,2 %) мужчин и 23 (54,7 %) женщины. Определяли концентрацию в сыворотке крови общего холестерина (ХС), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов, глюкозы, гликированного гемоглобина, измеренного высокочувствительным методом С-реактивного белка (вЧСРБ), креатинина с последующим расчетом скорости клубочковой фильтрации. Фенотипирование субпопуляций циркулирующих моноцитов проводилось с помощью окрашивания антителами и методом проточной цитометрии на аппарате Navios 6/2 (Beckman Coulter, США). **Результаты и их обсуждение.** Дислипидемия выявлена у 95,2 % пациентов. По результатам исследования уровень ХС, не связанного с ЛПВП (ХС не-ЛПВП), обратно коррелировал с абсолютным ( $r = -0,394$ ;  $p = 0,013$ ) и относительным ( $r = -0,432$ ;  $p = 0,006$ ) количеством моноцитов CD14<sup>+</sup>CD16<sup>++</sup>CD36<sup>+</sup>TLR2<sup>+</sup>. Содержание ХС ЛПНП обратно коррелировало с относительным количеством моноцитов CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD36<sup>+</sup>TLR2<sup>+</sup> ( $r = -0,417$ ;  $p = 0,018$ ). Кроме того, обнаружена отрицательная зависимость между концентрацией ХС не-ЛПВП и интенсивностью экспрессии CD36 на классических ( $r = -0,650$ ;  $p < 0,0001$ ), промежуточных ( $r = -0,323$ ;  $p = 0,045$ ) и неклассических ( $r = -0,480$ ;  $p = 0,002$ ) моноцитах, а также между уровнем ремнантного ХС и интенсивностью экспрессии CD36 на классических ( $r = -0,449$ ;  $p = 0,004$ ) и неклассических ( $r = -0,382$ ;  $p = 0,016$ ) моноцитах. Увеличение уровня ХС не-ЛПВП было связано со снижением экспрессии TLR2 на моноцитах CD14<sup>+</sup>CD16<sup>++</sup> ( $r = -0,381$ ;  $p = 0,018$ ). Необходимо отметить, что уменьшение экспрессии CD36 на промежуточных моноцитах сопровождалось повышением содержания вЧСРБ ( $r = -0,657$ ;  $p = 0,003$ ). **Заключение.** У пациентов без установленных атеросклеротических ССЗ увеличение содержания ХС атерогенных фракций липопротеинов ассоциируется со снижением количества моноцитов CD14<sup>+</sup>CD16<sup>++</sup> и CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>, ко-экспрессирующих CD36 и TLR2, а также с уменьшением экспрессии CD36 на классических, промежуточных и неклассических моноцитах.

**Ключевые слова:** липидный обмен, моноциты, экспрессия CD36.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Для цитирования:** Долгушин И.И., Генкель В.В., Шапошник И.И., Батурина И.Л., Кузнецова А.С., Савочкина А.Ю. Интенсивность экспрессии CD36 субпопуляциями моноцитов и показатели липидного спектра крови у пациентов без установленных атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2021; 41 (4): 58–65. doi: 10.18699/SSMJ20210408

# Intensity of CD36 expression by monocyte subpopulations and blood lipid spectrum parameters in patients without established atherosclerotic cardiovascular disease

I.I. Dolgushin, V.V. Genkel, I.I. Shaposhnik, I.L. Baturina, A.S. Kuznetsova, A.Yu. Savochkina

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

## Abstract

**Introduction.** At the current stage of the study of atherosclerosis, it has been established that chronic activation of innate immunity, causing persistent low-intensity sterile inflammation, plays a crucial role at all stages of atherogenesis. Laboratory evaluation of signaling pathways associated with molecular patterns (DAMPs) in atherosclerosis and related to cardiovascular diseases (CVD) may contribute to the discovery of new diagnostic and prognostic markers. **Objective:** to study the relationship between lipid metabolism parameters and CD36 exposure to circulating monocytes in patients without established CVD. **Material and methods.** The study included 42 patients aged 40–64 years without established atherosclerotic CVD, 19 (45.2 %) men and 23 (54.7 %) women. Dyslipidemia was detected in 95.2 % of patients. The blood serum concentrations of total cholesterol, low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, triglycerides, glucose, glycated hemoglobin, high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), creatinine were determined with subsequent calculation of glomerular filtration rate. Phenotyping of circulating monocyte subpopulations was performed by flow cytometry on a Navios 6/2 device (Beckman Coulter, USA). **Results and discussion.** According to the results of correlation analysis, non-HDL cholesterol levels were inversely correlated with absolute ( $r = -0.394$ ;  $p = 0.013$ ) and relative ( $r = -0.432$ ;  $p = 0.006$ ) content of CD14<sup>+</sup>CD16<sup>++</sup>CD36<sup>+</sup>TLR2<sup>+</sup> monocytes. LDL cholesterol levels were also inversely correlated with the relative content of CD14<sup>+</sup>CD16<sup>++</sup>CD36<sup>+</sup>TLR2<sup>+</sup> monocytes ( $r = -0.417$ ;  $p = 0.018$ ). According to correlation analysis, the level of non-HDL cholesterol inversely correlated with the intensity of CD36 expression on classical ( $r = -0.650$ ;  $p < 0.0001$ ), intermediate ( $r = -0.323$ ;  $p = 0.045$ ) and non-classical ( $r = -0.480$ ;  $p = 0.002$ ) monocytes. Also, CD36 expression intensity on classical ( $r = -0.449$ ;  $p = 0.004$ ) and non-classical ( $r = -0.382$ ;  $p = 0.016$ ) monocytes was inversely correlated with remnant cholesterol levels. In addition, increased non-HLA cholesterol levels were associated with decreased TLR2 expression on CD14<sup>+</sup>CD16<sup>++</sup> monocytes ( $r = -0.381$ ;  $p = 0.018$ ). It should be noted that a decrease in CD36 expression on intermediate monocytes was also associated with an increase in hs-CRP ( $r = -0.657$ ;  $p = 0.003$ ). **Conclusion.** In patients without established atherosclerotic CVD, an increase in cholesterol content of atherogenic lipoprotein fractions was associated with a decrease in the number of CD14<sup>+</sup>CD16<sup>++</sup> and CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> monocytes co-expressing CD36 and TLR2 as well as with a decrease in CD36 expression on classical, intermediate and non-classical monocytes.

**Key words:** lipid metabolism, monocytes, CD36 expression.

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

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

**Citation:** Dolgushin I.I., Genkel V.V., Shaposhnik I.I., Baturina I.L., Kuznetsova A.S., Savochkina A.Yu. Intensity of CD36 expression by monocyte subpopulations and blood lipid spectrum parameters in patients without established atherosclerotic cardiovascular disease. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2021; 41 (4): 58–65. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210408

## Введение

На современном этапе изучения атеросклероза установлено, что хроническая активация врожденного иммунитета и персистирующее низкоинтенсивное стерильное воспаление играют важнейшую роль на всех стадиях атерогенеза [1]. При этом среди ведущих индукторов воспалительного ответа рассматриваются эндогенные, связанные с повреждением молеку-

лярные паттерны (damage-associated molecular pattern, DAMP). К ним относятся кристаллы холестерина, мочевая кислота и большое количество других молекул, появляющихся в системной циркуляции в связи с повреждением тканей и клеточным стрессом (HMGB1, белки теплового шока, белки семейства S100 и др.) [2]. Их взаимодействие с паттерн-распознающими рецепторами (pattern recognition receptors, PRR) иммунокомпетентных клеток способствует

формированию провоспалительного фенотипа последних через активацию зависимых от NF-κB и других сигнальных путей [3]. В патогенезе атеросклероза особую роль играют PRR, которые могут выступать рецепторами для атерогенных липопротеинов – такие как CD36 (SR-B2) и Toll-подобные рецепторы (Toll-like receptors, TLR) 2, 4 и 6 типов, способные формировать гетеромультимерный комплекс с CD36 в качестве корецептора [4].

Выступая в роли скэвинджер-рецепторов на поверхности макрофагов, CD36 захватывают модифицированные липопротеины низкой плотности (ЛПНП), иницируя сигнальные каскады, включая активацию киназ (ERK5, MEKK2, JNK1/2) и NF-κB, которые опосредуют поглощение окисленных ЛПНП, а также индуцируют синтез провоспалительных цитокинов и регулируют экспрессию других связанных с атеросклерозом белков [3, 5].

Предполагается, что лабораторная оценка сигнальных путей, связанных с DAMP, при атеросклерозе и связанных с ним сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) может способствовать открытию новых диагностических и прогностических маркеров [6–8]. Экспрессия CD36 и TLR на моноцитах, вероятно, может отражать как наличие факторов риска атеросклероза, так и в целом бремя системного атеросклероза [9]. Вместе с тем результаты исследований *in vitro* и *in vivo* крайне противоречивы [4, 10]. В различных работах установлено как снижение, так и увеличение экспрессии CD36 на моноцитах, связанные с факторами риска развития атеросклероза, а именно гиперхолестеринемией, повышением концентраций фактора некроза опухоли α и интерлейкина-6 [9, 11].

Цель исследования – изучить взаимосвязи показателей липидного обмена и экспозиции CD36 на циркулирующих моноцитах у пациентов без установленных ССЗ.

## Материал и методы

Работа выполнена в рамках локальной программы по ранней диагностике атеросклероза. В исследование включали пациентов в возрасте 40–64 лет с выявленными факторами риска ССЗ (в том числе гиперлипидемией), но без установленных атеросклеротических заболеваний. Оценка сердечно-сосудистого риска проводилась в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов по коррекции дислипидемий 2019 г. Критериями дислипидемии служили следующие лабораторные изменения: содержание общего холестерина (ХС) >4,9 ммоль/л

и/или ХС ЛПНП >3,0 ммоль/л и/или ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) у мужчин <1,0 ммоль/л (40 мг/дл), у женщин <1,2 ммоль/л (46 мг/дл) и/или триглицеридов >1,7 ммоль/л. Все обследованные подписывали информированное согласие, протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России (протокол № 10 от 27.10.2018). Критериями невключения в исследование или исключения из него являлись следующие клинические состояния: установленные ранее атеросклеротические ССЗ (цереброваскулярная болезнь в анамнезе, ишемическая болезнь сердца, заболевание периферических артерий), тяжелые нарушения функции печени и почек (снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), злокачественные новообразования, установленные хронические воспалительные заболевания, острые воспалительные или инфекционные заболевания в предшествующие 28 дней, вторичные нарушения липидного обмена.

Определяли следующие биохимические лабораторные показатели крови после как минимум 8 часов голодания: содержание общего ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, триглицеридов, глюкозы, гликированного гемоглобина, измеренного высокочувствительным методом С-реактивного белка (вчСРБ), креатинина с последующим расчетом скорости клубочковой фильтрации по формуле CKD-EPI.

Фенотипирование субпопуляций циркулирующих моноцитов проводили методом проточной цитометрии на аппарате Navios 6/2 (Beckman Coulter, США). Забор крови осуществляли после как минимум 8 часов голодания в пробирки с антикоагулянтом К2 ЭДТА. Для фенотипирования субпопуляций моноцитов использовали конъюгаты моноклональных антител: к антигенам CD16 (PE-Cy7, eBioscience, США), CD14 (PerCP-Cy5.5, eBioscience), CD282 (TLR2) (Alexa Flour 647, BioLegend, США), CD36 (FITC, BD Biosciences, США). Цельную кровь (100 мкл) инкубировали с моноклональными антителами в течение 30 мин при температуре 4 °C, затем удаляли эритроциты с помощью лизирующего буфера (IOtest 3 Lysing Solution, Beckman Coulter, США). Окрашенные клетки отмывали фосфатно-солевым буфером и анализировали на проточном цитофлуориметре. В каждом образце проанализировано не менее 30000 событий. Оценивали абсолютное и относительное количество моноцитов CD14++CD16– (классические моноциты), CD14+CD16+ (промежуточные моноциты), CD14+CD16++ (неклассические моноциты), экспрессирующих CD36 и

TLR2. Экспрессию CD36 и TLR2 на указанных субпопуляциях циркулирующих моноцитов определяли по средней интенсивности флуоресценции. Калибровку выполняли при смене реагентов и/или после технического обслуживания прибора. Перед выполнением каждого протокола исследования проводили контроль качества на контрольных материалах.

Качественные переменные описывали абсолютными и относительными частотами ( $n$  (%)), количественные – медианой (Me) с указанием интерквартильного интервала [Q1; Q3] в случае несоответствия распределения величины нормальному, средним (M) и стандартным отклонением (SD) – в случае нормального распределения величины. В целях определения взаимосвязей показателей использовали корреляционный анализ Спирмена. Для оценки значимости различий между двумя группами использовали критерий Манна – Уитни. Различия считали статистически значимыми при критическом уровне значимости 0,05. Для оценки зависимости одной

количественной переменной от другой применяли методику линейной регрессии.

## Результаты

В исследование были включены 42 пациента без установленных атеросклеротических ССЗ, 19 (45,2 %) мужчин и 23 (54,7 %) женщины. Клинико-лабораторная характеристика обследованных представлена в табл. 1, из которой видно, что дислипидемия наблюдалась почти у всех включенных в исследование. В табл. 2 представлены результаты определения количества моноцитов, относящихся к различным субпопуляциям, и экспрессии на них CD36 и TLR2.

При выполнении корреляционного анализа установлено, что уровень ХС не-ЛПВП обратно коррелировал с абсолютным ( $r = -0,394$ ;  $p = 0,013$ ) и относительным ( $r = -0,432$ ;  $p = 0,006$ ) количеством моноцитов CD14+CD16++CD36+TLR2+, а также интенсивностью экспрессии CD36 на классических ( $r = -0,650$ ;  $p < 0,0001$ ), промежуточных ( $r = -0,323$ ;

**Таблица 1.** Клиническая и лабораторная характеристика пациентов

**Table 1.** Clinical and laboratory characteristics of patients

| Показатель                                                    | Величина          |
|---------------------------------------------------------------|-------------------|
| Возраст, лет                                                  | 52,0 [44,0; 58,0] |
| Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>                          | 26,0 [22,7; 28,6] |
| Ожирение, $n$ (%)                                             | 11 (26,2)         |
| Окружность талии, см                                          | 83,5 [78,0; 94,5] |
| Абдоминальное ожирение, $n$ (%)                               | 23 (54,7)         |
| Курение, $n$ (%)                                              | 6 (14,3)          |
| Артериальная гипертензия, $n$ (%)                             | 24 (57,1)         |
| Бета-адреноблокаторы, $n$ (%)                                 | 6 (14,3)          |
| Ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, $n$ (%) | 10 (23,8)         |
| Диуретики, $n$ (%)                                            | 4 (9,52)          |
| Статины, $n$ (%)                                              | 8 (19,0)          |
| Дислипидемия, $n$ (%)                                         | 40 (95,2)         |
| Содержание общего ХС, ммоль/л                                 | 5,96 [4,88; 7,58] |
| Содержание ХС ЛПНП, ммоль/л                                   | 3,57 [2,55; 4,42] |
| Содержание ХС ЛПВП, ммоль/л                                   | 1,34 [1,21; 1,52] |
| Содержание ТГ, ммоль/л                                        | 1,09 [0,81; 1,68] |
| Содержание ХС не-ЛПВП, ммоль/л                                | 4,91 [3,56; 6,12] |
| Содержание ремнантного ХС, ммоль/л                            | 0,73 [0,45; 1,50] |
| Содержание глюкозы, ммоль/л                                   | 5,34 [4,94; 5,82] |
| Содержание гликированного гемоглобина, %                      | 5,42 [5,20; 5,80] |
| СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>                               | 65,5 [61,0; 72,8] |
| вЧСРБ, мг/л                                                   | 2,02 [1,20; 3,01] |

**Таблица 2.** Количество классических, промежуточных и неклассических моноцитов и интенсивность экспрессии на них CD36 и TLR2

**Table 2.** Number of classical, intermediate, and non-classical monocytes and expression CD36 and TLR2

| Субпопуляция моноцитов                                                   | Количество клеток в 1 мкл | Доля клеток, %     | Интенсивность флуоресценции, усл. ед. |
|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------|---------------------------------------|
| CD14 <sup>++</sup> CD16 <sup>-</sup> CD36 <sup>+</sup>                   | 344 [274; 499]            | 100 [65,0; 100,0]  | 2,34 [0,94; 4,22]                     |
| CD14 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> CD36 <sup>+</sup>                    | 409 [329; 515]            | 99,3 [96,8; 99,8]  | 46,9 [37,7; 60,0]                     |
| CD14 <sup>+</sup> CD16 <sup>++</sup> CD36 <sup>+</sup>                   | 347 [306; 496]            | 100 [82,4; 100,0]  | 2,64 [0,95; 5,14]                     |
| CD14 <sup>++</sup> CD16 <sup>-</sup> TLR2 <sup>+</sup>                   | 136 [14,0; 319]           | 36,6 [3,45; 83,3]  | 7,35 [4,41; 9,33]                     |
| CD14 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> TLR2 <sup>+</sup>                    | 408 [325; 515]            | 98,3 [96,7; 99,4]  | 9,60 [7,46; 11,5]                     |
| CD14 <sup>+</sup> CD16 <sup>++</sup> TLR2 <sup>+</sup>                   | 405 [320; 518]            | 98,4 [89,4; 100,0] | 4,40 [2,74; 6,21]                     |
| CD14 <sup>++</sup> CD16 <sup>-</sup> CD36 <sup>+</sup> TLR2 <sup>+</sup> | 28,0 [10,0; 205]          | 7,81 [2,53; 43,5]  |                                       |
| CD14 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> CD36 <sup>+</sup> TLR2 <sup>+</sup>  | 405 [319; 514]            | 96,9 [90,8; 98,5]  |                                       |
| CD14 <sup>+</sup> CD16 <sup>++</sup> CD36 <sup>+</sup> TLR2 <sup>+</sup> | 30,0 [11,0; 68,0]         | 62,9 [55,5; 73,7]  |                                       |

**Примечание.** % – доля от общего количества моноцитов конкретной популяции.

$p = 0,045$ ) и неклассических ( $r = -0,480$ ;  $p = 0,002$ ) моноцитах. Выявлена обратная зависимость между содержанием ХС ЛПНП и долей моноцитов CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD36<sup>+</sup>TLR2<sup>+</sup> ( $r = -0,417$ ;  $p = 0,018$ ), а также между концентрацией ремнантного ХС и интенсивностью экспрессии CD36 на классических ( $r = -0,449$ ;  $p = 0,004$ ) и неклассических ( $r = -0,382$ ;  $p = 0,016$ ) моноцитах. Кроме того, увеличение уровня ХС не-ЛПВП было связано со снижением экспрессии TLR2 на моноцитах CD14<sup>+</sup>CD16<sup>++</sup> ( $r = -0,381$ ;  $p = 0,018$ ), а уменьшение экспрессии CD36 на промежуточных моноцитах – с повышением содержания в СРБ ( $r = -0,657$ ;  $p = 0,003$ ).

Для определения независимого характера взаимосвязей между ХС не-ЛПВП и интенсивностью экспрессии CD36 на различных субпопуляциях моноцитов проведен линейный регрессионный анализ с поправкой на пол и возраст (табл. 3).

Установлены статистически значимые взаимосвязи между концентрацией ХС не-ЛПВП

и интенсивностью экспрессии CD36 на CD14<sup>++</sup>CD16<sup>-</sup> и CD14<sup>+</sup>CD16<sup>++</sup> на моноцитах, без поправки на пол и возраст (рисунок). При этом вариабельность ХС не-ЛПВП могла объяснить 25,5–39,7 % вариабельности экспрессии CD36 на классических и неклассических моноцитах.

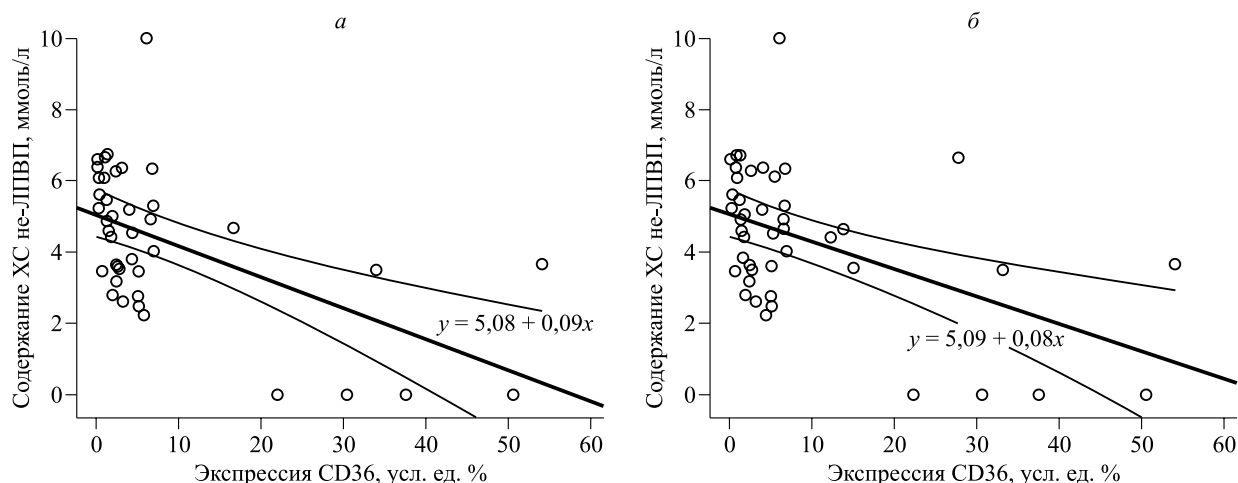
## Обсуждение

Основным результатом представленного исследования является обнаружение того факта, что увеличение содержания ХС атерогенных фракций липопротеинов у пациентов без установленных атеросклеротических ССЗ ассоциируется со снижением количества моноцитов CD14<sup>+</sup>CD16<sup>++</sup> и CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>, ко-экспрессирующих CD36 и TLR2, и экспрессии CD36 на классических, промежуточных и неклассических моноцитах, TLR2 – на неклассических моноцитах. При этом вариабельность концентрации ХС не-ЛПВП могла объяснить 25,5–39,7 % вариабельности экс-

**Таблица 3.** Линейный регрессионный анализ, демонстрирующий взаимосвязи уровня ХС не-ЛПВП и экспрессии CD36 на моноцитах

**Table 3.** Linear regression analysis showing the relationship between non-HDL cholesterol level and CD36 expression on monocytes

| Фенотип                              | R     | R <sup>2</sup> | B      | 95%-й доверительный интервал для B |                | p       |
|--------------------------------------|-------|----------------|--------|------------------------------------|----------------|---------|
|                                      |       |                |        | Нижний предел                      | Верхний предел |         |
| CD14 <sup>++</sup> CD16 <sup>-</sup> | 0,630 | 0,397          | -4,255 | -6,208                             | -2,303         | <0,0001 |
| CD14 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup>  | 0,410 | 0,168          | -6,227 | -11,36                             | -1,094         | 0,075   |
| CD14 <sup>+</sup> CD16 <sup>++</sup> | 0,505 | 0,255          | -3,089 | -5,033                             | -1,144         | 0,011   |



**Рис.** Взаимосвязь уровня ХС не-ЛПВП и экспрессии CD36 на классических (а) и неклассических (б) моноцитах  
**Fig.** Interrelation between non-HDL cholesterol level and CD36 expression on classical and non-classical monocytes

прессии CD36 на классических и неклассических моноцитах после поправки на пол и возраст.

Результаты клинических исследований, в которых изучались особенности экспрессии CD36 на циркулирующих моноцитах у пациентов с атеросклеротическими ССЗ или субклиническим атеросклерозом, крайне противоречивы. Так, у больных сахарным диабетом 2 типа и ИБС отмечалось увеличение экспрессии CD36 на циркулирующих моноцитах, что прямо коррелировало с уровнем гликированного гемоглобина и ХС ЛПНП [12]. В ряде исследований также установлено повышение интенсивности экспрессии CD36 на моноцитах лиц с острыми кардиоваскулярными событиями [8, 13]. У пациентов без сахарного диабета и установленных атеросклеротических ССЗ, напротив, продемонстрировано снижение выраженности экспрессии CD36 на циркулирующих моноцитах, связанное с субклиническим атеросклерозом или факторами риска ССЗ. Так, в работе E. Gómez-Bañuelos et al., включавшей 67 пациентов с ревматоидным артритом, выявлено уменьшение интенсивности экспрессии CD36 на моноцитах больных с утолщением комплекса «интима-медиа» [11], которая обратно коррелировала с толщиной комплекса «интима-медиа», уровнем окисленно модифицированных ЛПНП, фактора некроза опухоли  $\alpha$  и интерлейкина-6. В исследовании L.M. Yassin et al. также установлено снижение экспрессии CD36 на моноцитах пациентов с субклиническим атеросклерозом в сравнении с пациентами без атеросклероза [14].

Предполагается, что уменьшение экспрессии CD36 на циркулирующих моноцитах при дислипидемии и субклиническом атеросклерозе

связано с состоянием хронического низкоинтенсивного воспаления. Известно, что атерогенные фракции липопротеинов, в том числе богатых триглицеридами, индуцируют развитие и поддержание воспалительного ответа, что опосредовано их воздействием на циркулирующие моноциты и нейтрофилы [15–17]. Отчасти это подтверждается данными исследований, в которых увеличение содержания маркеров системного воспаления ассоциировалось со снижением экспрессии CD36 на циркулирующих моноцитах (вчСРБ в настоящем исследовании, фактор некроза опухоли  $\alpha$  и интерлейкин-6 в ранее опубликованных работах) [11, 18]. По-видимому, различные DAMP и медиаторы воспаления оказывают модулирующее действие на экспрессию CD36 на моноцитах посредством персистирующей активации TLR, приводящей к снижению уровня мРНК CD36 и уменьшению количества рецепторов CD36 на мембране [19].

Таким образом, как увеличение, так и снижение экспрессии CD36 на циркулирующих моноцитах может иметь диагностическую значимость в контексте атеросклероза и связанных с ним заболеваний. Это позволило выдвинуть концепцию «оптимального протективного окна» экспрессии CD36 [4]. Диагностическая и прогностическая значимость экспрессии CD36 на различных популяциях циркулирующих моноцитов может существенно варьировать и требует дальнейшего изучения.

Представленное исследование имеет ряд ограничений: малый объем выборки, отсутствие верификации возможных бессимптомных атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний.

## Заключение

У пациентов без установленных атеросклеротических ССЗ увеличение содержания холестерина атерогенных фракций липопротеинов ассоциируется со снижением количества моноцитов CD14+CD16++ и CD14+CD16+, коэкспрессирующих CD36 и TLR2, а также экспрессии CD36 на классических, промежуточных и неклассических моноцитах.

## Список литературы / References

1. Liberale L., Montecucco F., Tardif J.C., Libby P., Camici G.G. Inflamm-aging: the role of inflammation in age-dependent cardiovascular disease. *Eur. Heart J.* 2020; 41 (31): 2974–2982. doi: 10.1093/eurheartj/ehz961
2. Roh J.S., Sohn D.H. Damage-associated molecular patterns in inflammatory diseases. *Immune Netw.* 2018; 18 (4): e27. doi: 10.4110/in.2018.18.e27
3. Гусев Е.Ю., Зотова Н.В., Журавлева Ю.А., Черешнев В.А. Физиологическая и патогенетическая роль рецепторов-мусорщиков у человека. *Мед. иммунол.* 2020; 22 (1): 7–48. doi: 10.15789/1563-0625-PAP-1893
- Gusev E.Yu., Zotova N.V., Zhuravleva Yu.A., Chereshev V.A. Physiological and pathogenetic role of litter receptors in humans. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology.* 2020; 22 (1): 7–48. [In Russian]. doi: 10.15789/1563-0625-PAP-1893
4. Zhao L., Varghese Z., Moorhead J.F., Chen Y., Ruan X.Z. CD36 and lipid metabolism in the evolution of atherosclerosis. *Br. Med. Bull.* 2018; 126 (1): 101–112. doi: 10.1093/bmb/ldy006
5. Синицкий М.Ю., Великанова Е.А., Шишкова Д.К., Понасенко А.В., Кутихин А.Г. Экспрессия генов сквенджер-рецепторов и молекул клеточной адгезии в культурах эндотелиальных клеток человека, экспонируемых минерально-органическими наночастицами. *Атеросклероз.* 2018; 14 (4): 5–13. doi: 10.15372/ATER20180401
- Sinitskij M.Yu., Velikanova E.A., Shishkova D.K., Ponasenko A.V., Kutikhin A.G. Expression of scavenger receptor and cell adhesion molecule genes in human endothelial cells exposed to mineral-organic nanoparticles. *Ateroskleroz = Atherosclerosis.* 2018; 14 (4): 5–13. [In Russian]. doi: 10.15372/ATER20180401
6. Zimmer S., Grebe A., Latz E. Danger signaling in atherosclerosis. *Circ. Res.* 2015; 116 (2): 323–340. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.301135
7. Frantz S., Monaco C., Arslan F. Danger signals in cardiovascular disease. *Mediators Inflamm.* 2014; 2014: 395278. doi: 10.1155/2014/395278
8. Ганковская Л.В., Стаховская Л.В., Греченко В.В., Кольцова Е.А., Уварова О.С., Демина М.Д., Громова Т.В., Свитич О.А. Гиперэкспрессия TLR2 и TLR4 у больных с ишемическим инсультом в остром периоде заболевания. *Мед. иммунол.* 2020; 22 (4): 665–674. doi: 10.15789/1563-0625-HOT-1971
- Gankovskaya L.V., Stakhovskaya L.V., Grechenko V.V., Koltscova E.A., Uvarova O.S., Demina M.D., Gromova T.V., Svitich O.A. TLR2 and TLR4 hyperexpression in patients with ischemic stroke in the acute period of the disease. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology.* 2020; 22 (4): 665–674. [In Russian]. doi: 10.15789/1563-0625-HOT-197
9. Yazgan B., Sozen E., Karademir B., Ustunsoy S., Ince U., Zarkovic N., Ozer N.K. CD36 expression in peripheral blood mononuclear cells reflects the onset of atherosclerosis. *Biofactors.* 2018; 44 (6): 588–596. doi: 10.1002/biof.1372
10. Park Y.M. CD36, a scavenger receptor implicated in atherosclerosis. *Exp. Mol. Med.* 2014; 46 (6): e99. doi: 10.1038/emm.2014.38
11. Gómez-Bañuelos E., Martín-Márquez B.T., Martínez-García E.A., Figueroa-Sanchez M., Nuñez-Atahualpa L., Rocha-Muñoz A.D., Sánchez-Hernández P.E., Navarro-Hernandez R.E., Madrigal-Ruiz P.M., Saldaña-Millan A.A., Duran-Barragan S., Gonzalez-Lopez L., Gamez-Nava J.I., Vázquez-Del Mercado M. Low levels of CD36 in peripheral blood monocytes in subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis: a cross-sectional study in a Mexican population. *Biomed. Res. Int.* 2014; 2014: 736786. doi: 10.1155/2014/736786
12. Chandran J., Wadhwa N., Madhu S.V., Kumar R., Sharma S. Monocyte CD36 expression associates with atherosclerotic burden in diabetes mellitus. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2020; 163: 108156. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108156
13. Piechota M., Banaszewska A., Dudziak J., Slomczynski M., Plewa R. Highly upregulated expression of CD36 and MSR1 in circulating monocytes of patients with acute coronary syndromes. *Protein J.* 2012; 31 (6): 511–518. doi: 10.1007/s10930-012-9431-8
14. Yassin L.M., Londoño J., Montoya G., de Sanctis J.B., Rojas M., Ramírez J.A., García L.F., Vázquez G. Atherosclerosis development in SLE patients is not determined by monocytes ability to bind/endoctose Ox-LDL. *Autoimmunity.* 2011; 44 (3): 201–210. doi: 10.3109/08916934.2010.530626
15. Sandesara P.B., Virani S.S., Fazio S., Shapero M.D. The forgotten lipids: triglycerides, remnant cholesterol, and atherosclerotic cardiovascular disease risk. *Endocr. Rev.* 2019; 40 (2): 537–557. doi: 10.1210/er.2018-00184
16. Jackson W.D., Weinrich T.W., Woollard K.J. Very-low and low-density lipoproteins induce neutral lipid accumulation and impair migration in monocyte subsets. *Sci. Rep.* 2016; 6: 20038. doi: 10.1038/srep20038
17. Pillon N.J., Chan K.L., Zhang S., Mejdani M., Jacobson M.R., Ducos A., Bilan P.J., Niu W., Klip A. Saturated fatty acids activate caspase-4/5 in human monocytes, triggering IL-1 $\beta$  and IL-18 release. *Am. J.*

- Physiol. Endocrinol. Metab.* 2016; 311 (5): 825–835. doi: 10.1152/ajpendo.00296.2016
18. Boyer J.F., Balard P., Authier H., Faucon B., Bernad J., Mazières B., Davignon J.L., Cantagrel A., Pipy B., Constantin A. Tumor necrosis factor alpha and adalimumab differentially regulate CD36 expression in human monocytes. *Arthritis Res. Ther.* 2007; 9 (2): R22. doi: 10.1186/ar2133
19. Zamora C., Cantó E., Nieto J.C., Ortiz M.A., Juarez C., Vidal S. Functional consequences of CD36 downregulation by TLR signals. *Cytokine.* 2012; 60 (1): 257–265. doi: 10.1016/j.cyto.2012.06.020

#### **Сведения об авторах:**

**Илья Ильич Долгушин**, д.м.н., проф., академик РАН, ORCID: 0000-0002-0901-8042, e-mail: dol-ii@mail.ru  
**Вадим Викторович Генкель**, к.м.н., ORCID: 0000-0001-5902-3803, e-mail: henkel-07@mail.ru  
**Игорь Иосифович Шапошник**, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-7731-7730, e-mail: shaposhnik@ya.ru  
**Ирина Леонидовна Батурина**, к.м.н., ORCID: 0000-0002-5960-4189, e-mail: irisha\_baturina@mail.ru  
**Алла Сергеевна Кузнецова**, к.м.н., ORCID: 0000-0002-1136-7284, e-mail: kuzja321@mail.ru  
**Альбина Юрьевна Савочкина**, д.м.н., ORCID: 0000-0002-0536-0924, e-mail: alina7423@mail.ru

#### **Information about the authors:**

**Ilya I. Dolgushin**, doctor of medical sciences, professor, academician of the RAS, ORCID: 0000-0002-0901-8042, e-mail: dol-ii@mail.ru  
**Vadim V. Genkel**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-5902-3803, e-mail: henkel-07@mail.ru  
**Igor I. Shaposhnik**, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-7731-7730, e-mail: shaposhnik@ya.ru  
**Irina L. Baturina**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-5960-4189, e-mail: irisha\_baturina@mail.ru  
**Alla S. Kuznetsova**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-1136-7284, e-mail: kuzja321@mail.ru  
**Albina Yu. Savochkina**, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-0536-0924, e-mail: alina7423@mail.ru

*Поступила в редакцию 09.03.2021*

*После доработки 02.04.2021*

*Принята к публикации 14.05.2021*

*Received 09.03.2021*

*Revision received 02.04.2021*

*Accepted 14.05.2021*

## Сравнительная характеристика уровня высокочувствительного С-реактивного белка у пациентов с системной красной волчанкой и ревматоидным артритом

Ю.Р. Ахвердян, Б.В. Заводовский, Ю.В. Полякова, Л.Е. Сивордова, Е.В. Папичев

*НИИ клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского  
400138, г. Волгоград, ул. Землячки, 76*

### Резюме

Целью данной работы было изучение зависимости концентрации высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) в крови больных от тяжести течения системной красной волчанки (СКВ). **Материал и методы.** Обследованы 26 пациентов с СКВ, длительность заболевания –  $4,9 \pm 3,6$  года. Диагноз СКВ ставился на основании критериев Американской коллегии ревматологов (ACR). Активность СКВ оценивалась по индексу SLEDAI-2K. Минимальная активность болезни регистрировалась у 4 (15,38 %) больных, средняя – у 12 (46,16 %), высокая – у 10 (38,46 %). Группу сравнения составили 88 больных ревматоидным артритом, длительность заболевания –  $11,2 \pm 8,6$  года. **Результаты.** Содержание вчСРБ в группе больных СКВ составило  $63,76 \pm 72,42$  мг/л, при этом повышенный уровень вчСРБ обнаружен в 100 % случаев. Концентрация вчСРБ у пациентов с СКВ с I, II и III степенью активности составила соответственно  $23,0 \pm 17,14$  мг/л,  $38,33 \pm 27,43$  и  $110,6 \pm 98,03$  мг/л, будучи значительно больше у лиц с высокой, чем с минимальной и умеренной активностью СКВ ( $F = 4,409$ ,  $p = 0,023$ ). Кроме того, у больных СКВ обнаружена достоверная прямая зависимость между содержанием вчСРБ и СОЭ ( $r = 0,409$ ,  $p = 0,047$ ), концентрацией антинуклеарного фактора ( $r = 0,389$ ,  $p = 0,021$ ), антител к двуспиральной ДНК ( $r = 0,226$ ,  $p = 0,033$ ), лейкоцитов в моче ( $r = 0,571$ ,  $p = 0,002$ ), микроальбуминурией ( $r = 0,727$ ,  $p = 0,017$ ) АсАТ ( $r = 0,428$ ,  $p = 0,046$ ) и обратная корреляция с уровнем лейкоцитов в крови ( $r = -0,662$ ,  $p < 0,001$ ). **Заключение.** Повышение содержания вчСРБ в сыворотке крови больных СКВ сопровождается увеличением степени активности заболевания. Таким образом, концентрация вчСРБ отражает острофазный ответ и интенсивность воспалительного процесса при СКВ.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, системная красная волчанка, СРБ, С-реактивный белок, лабораторная диагностика СКВ.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки:** Ахвердян Ю.Р., e-mail: doctor\_2001@mail.ru

**Для цитирования:** Ахвердян Ю.Р., Заводовский Б.В., Полякова Ю.В., Сивордова Л.Е., Папичев Е.В. Сравнительная характеристика уровня высокочувствительного С-реактивного белка у пациентов с системной красной волчанкой и ревматоидным артритом. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2021; 41 (4): 66–72. doi: 10.18699/SSMJ20210409

## Comparative characteristics of the level of highly sensitive C-reactive protein in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis

Yu.R. Akhverdyan, B.V. Zavadovsky, Yu.V. Polyakova, L.E. Seewordova, E.V. Papichev

*Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology n.a. A.B. Zborovsky  
400138, Volgograd, Zemlyachka str., 76*

## Summary

The aim of this work was to study the dependence of the concentration of C-reactive protein in the blood of patients on the severity of systemic lupus erythematosus (SLE). **Material and methods.** We examined 26 patients with SLE, the comparison group consisted of patients with rheumatoid arthritis (RA) ( $n = 88$ ). **Results.** The hsCRP level was significantly higher in patients with a high degree of activity than in patients with minimal and moderate SLE activity ( $F = 4.409$ ,  $p = 0.023$ ). In addition, in patients with SLE, a significant direct correlation was found between hsCRP and ESR values ( $r = 0.409$ ,  $p = 0.047$ ), antinuclear factor ( $r = 0.389$ ,  $p = 0.021$ ), antibodies to double-stranded DNA ( $r = 0.226$ ,  $p = 0.033$ ), leukocytes in urine ( $r = 0.571$ ,  $p = 0.002$ ), microalbuminuria ( $r = 0.727$ ,  $p = 0.017$ ) AsAT ( $r = 0.428$ ,  $p = 0.046$ ), and inverse correlation – with the value of blood leukocytes ( $r = -0.662$ ,  $p < 0.001$ ). **Conclusion.** It was found that an increase in the levels of hsCRP in the sera of SLE patients is accompanied by an increase in the degree of disease activity, which indicates a direct correlation between the level of hsCRP and SLE activity. Consequently, the concentration of hsCRP reflects the acute phase response and the intensity of the inflammatory process in SLE.

**Key words:** rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, CRP, C-reactive protein, laboratory diagnostics of SLE.

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

**Correspondence author:** Akhverdyan Yu.R., e-mail: doctor\_2001@mail.ru

**Citation:** Akhverdyan Yu.R., Zavodovsky B.V., Polyakova Yu.V., Seewordova L.E., Papichev E.V. Comparative characteristics of the level of highly sensitive C-reactive protein in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2021; 41 (4): 66–72. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210409

## Введение

Системная красная волчанка (СКВ) – хроническое аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, в основе которого лежит гиперпродукция органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра, вызывающих полиорганный иммуновоспалительный процесс [1]. По статистике во всем мире СКВ страдает более пяти миллионов человек, у двух третей из них заболевание протекает с частыми обострениями. Выживаемость через 10 лет после постановки диагноза составляет 80 %, через 20 лет – 60 %. Социальная значимость СКВ обусловлена тем, что заболеванию чаще подвержены женщины репродуктивного возраста с 18 до 35 лет.

Растущая распространенность СКВ, существенное снижение качества жизни ревматологических больных и, как следствие, значительные трудовые и экономические потери определяют важность и необходимость изучения этой патологии.

Мониторинг активности и тяжести СКВ представляет сложную клиническую проблему, так как какого-либо специфичного теста не существует. Соответственно, для этой цели используют разнообразные критерии, такие как индексы SLEDAI, SLAM, ECLAM, лабораторные показатели, в том числе концентрацию белков острой фазы. Так, в ревматологии активно используется определение уровня высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ) в качестве маркера

воспаления. Однако диагностическая ценность измерения содержания белков острой фазы при СКВ на сегодняшний день не ясна окончательно и требует дополнительных исследований. Ряд авторов указывают на прямую корреляцию между активностью заболевания и уровнем СРБ [2, 3], в то время как в других работах доказано, что концентрация СРБ остается низкой несмотря на высокую активность заболевания [4, 5], и предпочтение отдается альтернативным маркерам [6].

Действительно, содержание СРБ не всегда отражает активность СКВ [2, 7, 8]. Причиной этого могут быть наследственные полиморфизмы СРБ, выработка цитокинов (например, IF- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ), которые ингибируют секрецию СРБ [9–12]. Таким образом, диагностическое значение уровня СРБ у пациентов с СКВ достаточно спорно и требует дальнейшего изучения.

Цель работы – изучение зависимости концентрации вЧСРБ в крови больных от тяжести течения СКВ.

## Материал и методы

Обследовано 26 пациентов с СКВ (24 женщины, 2 мужчины), медиана возраста 44 года, длительность заболевания к моменту обследования –  $4,93 \pm 3,63$  года. У четырех человек СКВ диагностирована впервые. Диагноз СКВ ставился согласно критериям Американской коллегии ревматологов (ACR). Верифицировался вариант течения заболевания по В.А. Насоновой: острый, подострый или хронический, соответственно

6 (23,08 %), 16 (61,54 %) и 4 (15,38 %) пациента. Активность СКВ оценивалась по индексу SLEDAI-2K (0 – нет активности, I (1–5 баллов) – низкая, II (6–10 баллов) – средняя, III (11–19 баллов) – высокая). У обследованных в равной степени выявлялась средняя ( $n = 12$ ; 46,16 %) и высокая ( $n = 10$ ; 38,46 %) активность заболевания, минимальная регистрировалась у 4 (15,38 %) больных. Ряд пациентов с СКВ на момент обращения к врачу имели следующие клинические синдромы: полиартрит – 11 (42,31 %), пневмонит – 4 (15,38 %), поражение скелетных мышц – 6 (23,08 %), распространенный васкулит – 4 (15,38 %), поражение глаз – 2 (7,69 %), поражение сердца – 4 (15,38 %), нефрит – 6 (23,08 %), серозиты – 4 (15,38 %) больных. Терапия больных с СКВ соответствовала клиническим рекомендациям. Глюкокортикоиды получали 14 (53,85 %), цитостатики – 6 (23,08 %) пациентов.

Группу сравнения ( $n = 88$ , все женщины) составили больные РА; средний возраст –  $54,1 \pm 11,9$  года, длительность заболевания –  $11,2 \pm 8,6$  года. По степени активности РА пациенты распределились следующим образом: с активностью 0 ( $\text{DAS28} < 2,6$ ) – 18 (20,45 %), с низкой степенью активности I ( $2,6 < \text{DAS28} < 3,2$ ) – 12 (13,64 %), со средней степенью активности II ( $3,2 < \text{DAS28} < 5,1$ ) – 41 (46,59 %), с высокой степенью активности III ( $\text{DAS28} > 5,1$ ) – 17 человек (19,32 %).

Для определения лабораторных показателей использовались гематологический анализатор «МЕК-6410 К» (Nihon Kohden, Япония), прибор для определения СОЭ «Ves-Matic 10» (DIESE, Италия), полуавтоматический биохимический анализатор «Screen Master» (Hospitex Diagnostics, Италия), иммунологический анализатор «Multiskan» (Финляндия), анализатор белка в моче Белур 600 («Техномедика», Россия). Концентрацию вЧСРБ в сыворотке крови определяли высокочувствительным иммуноферментным методом (hs-CRPEIATESTKIT, Biomerica, США).

Все количественные показатели были оценены на нормальность распределения методом Колмогорова – Смирнова и оценкой коэффициента вариации. Параметрические показатели представлены в виде среднего арифметического и среднеквадратического отклонения ( $M \pm SD$ ), номинальные данные – в виде относительных частот объектов исследования ( $n$  (%)). Для выявления взаимосвязи между категориальными переменными использовался точный критерий Фишера. Внутригрупповой анализ проведен с использованием дисперсионного анализа (ANOVA). Для выявления корреляционных связей между количественными показателями при нормальном распределении признака использовали критерий

Пирсона, при отличном от нормального рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена. Результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

У всех больных СКВ уровень вЧСРБ был повышен, в среднем составив  $63,76 \pm 72,42$  мг/л. У пациентов с высокой активностью заболевания содержание вЧСРБ было значимо больше, чем у лиц с умеренной и минимальной активностью (соответственно  $110,6 \pm 98,03$ ,  $38,33 \pm 27,43$  и  $23,0 \pm 17,14$  мг/л;  $F = 4,409$ ,  $p = 0,023$ ).

Для изучения возможной связи уровня вЧСРБ с клиническими воспалительными синдромами все пациенты с СКВ были разделены на две группы: с содержанием вЧСРБ в сыворотке крови меньше 10 мг/л ( $n = 7$ ) и 10 мг/л и более ( $n = 19$ ). Из данных, представленных в табл. 1, видно, что достоверной зависимости между уровнем вЧСРБ и наличием различных клинических синдромов СКВ не наблюдалось. Для пациентов с более высокой концентрацией вЧСРБ в сыворотке крови (10 мг/л и более) характерна более высокая активность СКВ.

Мы определили корреляцию между уровнем вЧСРБ и лабораторными показателями, отражающими тяжесть СКВ (табл. 2). Обнаружена достоверная прямая корреляция концентрации вЧСРБ с величиной СОЭ, содержанием антинуклеарного фактора, антител к двуспиральной ДНК, общего билирубина в крови, лейкоцитов в моче, микроальбуминурией, активностью АсАТ, а также обратная корреляция с уровнем лейкоцитов в крови.

Содержание вЧСРБ в группе сравнения (пациенты с РА) равнялось  $13,06 \pm 6,24$  мг/л, его повышение наблюдалось в 72 (81,81 %) случаев. При увеличении степени активности заболевания концентрация вЧСРБ значимо возрастала ( $F = 2,948$ ,  $p = 0,037$ ), составив при 0, I, II и III степени активности соответственно  $11,42 \pm 7,02$ ,  $12,13 \pm 6,06$ ,  $12,45 \pm 5,93$  и  $16,90 \pm 5,15$  мг/л. При сопоставлении уровня вЧСРБ с основными маркерами воспаления РА установлена его прямая связь с СОЭ и содержанием антител к RA33, а также обратная корреляция с концентрацией гемоглобина (табл. 3). По содержанию вЧСРБ больные СКВ и РА значимо различались ( $F = 42,965$ ,  $p < 0,001$ ).

## Обсуждение

СКВ является одним из наиболее тяжелых аутоиммунных заболеваний соединительной ткани, характеризующимся воспалительными изменениями практически всех органов и систем. Известно, что СРБ является белком острой фазы,

**Таблица 1.** Зависимость между содержанием вчСРБ и наличием клинических синдромов, активностью и течением СКВ

**Table 1.** Dependence between hsCRP content and SLE clinical syndromes, activity and course

| Параметр                       | Содержание вчСРБ в сыворотке крови, n (%) |                          | p     |
|--------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------|-------|
|                                | < 10 мг/л (n = 7)                         | 10 мг/л и более (n = 19) |       |
| Наличие клинических проявлений |                                           |                          |       |
| Полиартрит                     | 3 (42,86)                                 | 8 (42,11)                | 0,680 |
| Пневмонит                      | 1 (14,29)                                 | 3 (15,79)                | 0,713 |
| Поражение скелетных мышц       | 2 (28,57)                                 | 4 (21,05)                | 0,529 |
| Васкулит                       | 1 (14,29)                                 | 3 (15,79)                | 0,713 |
| Поражение глаз                 | 0 (0)                                     | 2 (10,53)                | 0,526 |
| Поражение сердца               | 2 (28,57)                                 | 2 (10,53)                | 0,287 |
| Нефрит                         | 2 (28,57)                                 | 4 (21,05)                | 0,529 |
| Серозит                        | 0 (0)                                     | 4 (21,05)                | 0,259 |
| Активность заболевания:        |                                           |                          |       |
| I                              | 3 (42,86)                                 | 1 (5,26)                 | 0,049 |
| II                             | 3 (42,86)                                 | 9 (47,37)                |       |
| III                            | 1 (14,29)                                 | 9 (47,37)                |       |
| Течение заболевания:           |                                           |                          |       |
| острое                         | 2 (28,57)                                 | 4 (21,05)                | 0,668 |
| подострое                      | 5 (71,43)                                 | 12 (63,16)               |       |
| хроническое                    | 0                                         | 3 (15,79)                |       |

**Таблица 2.** Корреляция между уровнем вчСРБ и лабораторными показателями, отражающими тяжесть СКВ

**Table 2.** Correlation between the level of highly sensitive CRP and laboratory values reflecting the severity of SLE

| Параметр                           | Коэффициент корреляции r | Достоверность p |
|------------------------------------|--------------------------|-----------------|
| СОЭ, мм/ч                          | 0,409                    | 0,047           |
| Содержание в крови:                |                          |                 |
| антинуклеарного фактора            | 0,389**                  | 0,021           |
| антител к двуспиральной ДНК, Ед/мл | 0,226**                  | 0,033           |
| эритроцитов, $\times 10^{12}/л$    | -0,220**                 | 0,323           |
| гемоглобина, г/л                   | -0,281**                 | 0,203           |
| тромбоцитов, $\times 10^9/л$       | -0,367**                 | 0,092           |
| лейкоцитов, $\times 10^9/л$        | -0,662**                 | <0,001          |
| общего билирубина, мкмоль/л        | 0,754*                   | <0,001          |
| креатинина, мкмоль/л               | 0,384**                  | 0,077           |
| мочевины, ммоль/л                  | 0,276*                   | 0,238           |
| Активность АсАТ в крови, Ед/л      | 0,428*                   | 0,046           |
| Активность АлАТ в крови, Ед/л      | -0,045*                  | 0,839           |
| Содержание в моче:                 |                          |                 |
| белка, г/л                         | 0,058**                  | 0,774           |
| эритроцитов, в поле зрения         | -0,256**                 | 0,205           |
| лейкоцитов, в поле зрения          | 0,571**                  | 0,002           |
| Микроальбуминурия, мг/л            | 0,727*                   | 0,017           |

**Примечание.** Здесь и табл. 3 \* – коэффициент корреляции Пирсона, \*\* – коэффициент корреляции Спирмена.

**Таблица 3.** Взаимосвязь между уровнем вчСРБ и лабораторными, клиническими маркерами воспаления РА

**Table 3.** The relationship between the level of highly sensitive CRP and laboratory, clinical markers of RA inflammation

| Параметр                                                             | Коэффициент корреляции $r$ | Достоверность $p$ |
|----------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------|
| Содержание антител к циклическому цитруллинированному пептиду, Ед/мл | –0,019**                   | 0,859             |
| Активность заболевания по шкале DAS28                                | –0,033*                    | 0,754             |
| Количество отекающих суставов                                        | 0,048*                     | 0,656             |
| Количество болезненных суставов                                      | –0,058*                    | 0,586             |
| Утренняя скованность в минутах                                       | –0,080**                   | 0,457             |
| Уровень боли по визуально-аналоговой шкале                           | –0,140**                   | 0,192             |
| СОЭ, мм/ч                                                            | 0,548*                     | 0,041             |
| Содержание гемоглобина, г/л                                          | –0,308**                   | 0,047             |
| Содержание холестерина, ммоль/л                                      | –0,113*                    | 0,344             |
| Содержание креатинина, мкмоль/л                                      | –0,013*                    | 0,913             |
| Содержание $\text{Ca}^{2+}$ , ммоль/л                                | 0,014**                    | 0,935             |
| Активность щелочной фосфатазы, Ед/л                                  | 0,022**                    | 0,889             |
| Содержание общего белка, г/л                                         | 0,229*                     | 0,092             |
| Содержание антител к RA33                                            | 0,255**                    | 0,016             |

уровень которого в сыворотке крови отражает интенсивность воспалительного процесса и сопутствующего повреждения ткани. СРБ используется в качестве одного из наиболее чувствительных маркеров активности ревматических заболеваний, прежде всего РА, что было подтверждено в нашем исследовании. Однако по данным ряда авторов, диагностическая значимость уровня вчСРБ при СКВ в качестве маркера воспаления остается спорной, так как показатель повышается незначительно или остается в пределах нормы и, соответственно, не коррелирует с активностью заболевания [13, 14].

В ходе проведенного исследования установлено, что повышение содержания вчСРБ в сыворотке крови больных СКВ сопровождается увеличением степени активности заболевания, о чем свидетельствует наличие прямой корреляции между данными параметрами. Кроме того, выявлена достоверная положительная связь между концентрацией вчСРБ и величиной СОЭ. Следовательно, концентрация вчСРБ отражает острофазный ответ и интенсивность воспалительного процесса при СКВ.

Известно, что большинство клинических синдромов при СКВ (особенно серозит) фактически представляют собой ярко выраженную воспалительную реакцию, которая может оказывать влияние на уровень СРБ, однако мы подобной связи

не выявили. Возможно, это объясняется тем, что данные синдромы имелись лишь у небольшой доли пациентов: за исключением полиартрита (42,31 % случаев), остальные клинические проявления были представлены не более чем у 15–23 % больных. Кроме того, по данным литературы, не все эти синдромы при СКВ влияют на уровень СРБ. В частности, полиартрит и волчаночный нефрит далеко не во всех случаях приводят к повышению уровня СРБ.

Корреляционный анализ позволил установить достоверную взаимосвязь между уровнем вчСРБ и антинуклеарного фактора, а также антител к двуспиральной ДНК. Этот факт можно объяснить тем, что СРБ увеличивает клиренс апоптотических клеток, связывается с ядерными антигенами и маскирует аутоантигены от иммунной системы.

### Заключение

Содержание вчСРБ при СКВ достоверно больше, чем при РА. Можно предположить, что воспалительный процесс при СКВ протекает более тяжело и травматично для соединительной ткани и отражает выраженность иммуновоспалительного процесса. Несмотря на обнаруженное различие, концентрация вчСРБ, вероятно, не может быть использована в дифференциальной диагностике данных заболеваний, так как, по данным лите-

ратуры, в большей степени отражает активность патологического процесса.

## Список литературы / References

1. Моисеев В.С., Мартынов А.И., Мухин Н.А. Внутренние болезни. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 768 с.
2. Moiseev V.S., Martynov A.I., Mukhin N.A. Internal medicine. Moscow: GEOTAR-Media, 2013. 768 p. [In Russian].
3. Юнонин И.Е., Бутусова С.В., Шилкина Н.П. Маркеры активации эндотелия при системной красной волчанке. *Цитокины и воспаление*. 2011; 10 (1): 9–12.
4. Yunonin I.E., Butusova S.V., Shilkina N.P. Endothelial activation markers in systemic lupus erythematosus. *Tsitokiny i vospalenie = Cytokines and Inflammation*. 2011; 10 (1): 9–12. [In Russian].
5. Панафидина Т.А., Попкова Т.В., Алекберова З.С., Новикова П.С., Мач Э.С., Александрова Е.Н., Кашникова Л.Н., Насонов Е.Л. Значение факторов риска и С-реактивного белка в развитии атеросклероза у женщин с системой красной волчанкой. *Клин. мед.* 2006; 84 (10): 49–54.
6. Panafidina T.A., Popkova T.V., Alekberova Z.S., Novikova P.S., Much E.S., Alexandrova Ye.N., Kalashnikova L.N., Nasonov Ye.L. The importance of risk factors and C-reactive protein in the development of atherosclerosis in women with lupus erythematosus. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine*. 2006; 84 (10): 49–54. [In Russian].
7. Sjöwall C., Wetterö J. Pathogenic implications for autoantibodies against C-reactive protein and other acute phase proteins. *Clin. Chim. Acta*. 2007; 378 (1): 13–23. doi: 10.1016/j.cca.2006.12.002
8. Rezaieyazdi Z., Sahebari M., Hatef M.R., Abbasi B., Rafatpanah H., Afshari J.T., Esmaily H. Is there any correlation between high sensitive CRP and disease activity in systemic lupus erythematosus? *Lupus*. 2011; 20 (14): 1494–1500. doi: 10.1177/0961203311418706
9. Александров А.В., Алехина И.Ю., Левкина М.В., Александрова Н.В., Емельянов Н.И., Мозговая Е.Э. Возможности использования антител к ксантиноксидазе в дифференциальной диагностике системной красной волчанки. *Вестн. нов. мед. технол.* 2019; 26 (2): 29–33.
10. Aleksandrov A.V., Alekhina I.Yu., Levkina M.V., Aleksandrova N.V., Emelianov N.I., Mozgovaya E.E. Possibilities of using antibodies to xanthine oxidase in differential diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy = Journal of New Medical Technologies*. 2019; 26 (2): 29–33. [In Russian].
11. Bertoli A., Vila L.M., Reveille J.D., Alarcon G.S., LUMINA Study Group. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA): LXI. Value of C-Reactive protein as a marker of disease activity and damage. *J. Rheumatol.* 2008; 35: 2355–2358. doi: 10.3899/jrheum.080175
12. Fleischmann R., van der Heijde D., Koenig A.S., Pedersen R., Szumski A., Marshall L., Bananis E. How much does Disease Activity Score in 28 joints ESR and CRP calculations underestimate disease activity compared with the Simplified Disease Activity Index? *Ann. Rheum. Dis.* 2015; 74 (6): 1132–1137. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204920
13. Бородин А.Г., Баранов А.А., Ключкина Н.Г. Клинико-патогенетическое значение фактора некроза опухоли-альфа при системной красной волчанке. *Терапевт. арх.* 2002; (5): 32–35.
14. Borodin A.G., Baranov A.A., Klyukvina N.G. Clinical and pathogenetic significance of tumor necrosis factor-alpha in systemic lupus erythematosus. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2002; (5): 32–35. [In Russian].
15. Enocsson H., Sjöwall C., Skogh T., Eloranta M., Rönnblom L., Wetterö J. Interferon-alpha mediates suppression of C-reactive protein: explanation for muted C-reactive protein response in lupus flares? *Arthritis Rheum.* 2009; 60 (12): 3755–3760. doi: 10.1002/art.25042
16. Kim H.A., Chun H.Y., Kim S.H., Park H.S., Sun C.H. C-reactive protein gene polymorphisms in disease susceptibility and clinical manifestations of Korean systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.* 2009; 36 (10): 2238–2243. doi: 10.3899/jrheum.090243
17. Shih P., Manzi S., Shaw P.P., Kenney M., Kao A., Bontempo F., Barmada M., Kammerer C., Kamboh I. Genetic variation in C-reactive protein (CRP) gene may be associated with risk of systemic lupus erythematosus and CRP concentrations. *J. Rheumatol.* 2008; 35 (11): 2171–2178. doi: 10.3899/jrheum.080262
18. Александрова А.Е., Новиков А.А., Решетняк Т.М., Попкова Т.В., Алекберова З.С., Середавкина Н.В., Ключкина Н.Г., Новикова Д.С., Мач Э.С., Денисов Л.Н., Насонов Е.Л. Клинико-иммунологическая оценка высокочувствительного метода определения С-реактивного белка при антифосфолипидном синдроме. *Науч.-практ. ревматол.* 2007; 45 (1): 9–14.
19. Aleksandrova A.E., Novikov A.A., Reshetnyak T.M., Popkova T.V., Alekberova Z.S., Seredavkina N.V., Klyukvina N.G., Novikova D.S., Mach E.S., Denisov L.N., Nasonov E.L. Clinical and immunological evaluation of a highly sensitive method for determining C-reactive protein in antiphospholipid syndrome. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2007; 45 (1): 9–14. [In Russian].
20. Соловьев С.К., Асеева Е.А., Попкова Т.В., Ключкина Н.Г., Решетняк Т.М., Лисицына Т.А., Кошелева Н.М., Цанян М.Э., Меснянкина А.А., Панафидина Т.А., Кондратьева Л.В., Середавкина Н.В., Герасимова Е.В. Стратегия лечения

системной красной волчанки «до достижения цели» (Teat-To-Target SLE). Рекомендации международной рабочей группы и комментарии российских экспертов. *Науч.-практ. ревматол.* 2015; 53 (1): 9–16.

Solov'ev S.K., Aseeva E.A., Popkova T.V., Klyukvina N.G., Reshetnyak T.M., Lisitsyna T.A., Koshcheleva N.M., Tsanyan M.E., Mesnyankina A.A.,

Panafidina T.A., Kondrat'eva L.V., Seredavkina N.V., Gerasimova E.V. Teat-To-Target SLE treatment strategy for systemic lupus erythematosus. Recommendations of the international working group and comments of Russian experts. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2015; 53 (1): 9–16. [In Russian].

#### **Сведения об авторах:**

**Юрий Рубенович Ахвердян**, к.м.н., ORCID: 0000-0001-8010-6777, e-mail: doctor\_2001@mail.ru  
**Борис Валерьевич Заводовский**, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-8864-9570, e-mail: pebma@mail.ru  
**Юлия Васильевна Полякова**, к.м.н., ORCID: 0000-0002-3022-4166, e-mail: jpolyakova@yandex.ru  
**Лариса Евгеньевна Сивордова**, к.м.н., ORCID: 0000-0002-0965-6060, e-mail: seeword@mail.ru  
**Евгений Васильевич Папичев**, ORCID: 0000-0002-8799-2991, e-mail: e\_papichev@mail.ru

#### **Information about the authors:**

**Yuri R. Akhverdyan**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-8010-6777, e-mail: doctor\_2001@mail.ru  
**Boris V. Zavadovsky**, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-8864-9570, e-mail: pebma@mail.ru  
**Yulia V. Polyakova**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-3022-4166, e-mail: jpolyakova@yandex.ru  
**Larisa E. Seewordova**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-0965-6060, e-mail: seeword@mail.ru  
**Evgeny V. Papichev**, ORCID: 0000-0002-8799-2991, e-mail: e\_papichev@mail.ru

*Поступила в редакцию 15.03.2021*

*После доработки 26.04.2021*

*Принята к публикации 28.05.2021*

*Received 15.03.2021*

*Revision received 26.04.2021*

*Accepted 28.05.2021*

## Результаты симультанных операций при узловом зобе

А.Ж. Кенжаев<sup>1</sup>, М.Ж. Алиев<sup>2</sup>, Е.Ж. Жолдошбеков<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева

Кыргызская Республика, 720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92

<sup>2</sup> Городская клиническая больница № 1

Кыргызская Республика, 720054, г. Бишкек, ул. Юлиуса Фучика, 15

### Резюме

В последние годы отмечается увеличение количества больных с патологией щитовидной железы по всему миру, что связано с дефицитом йода, и нередко эти заболевания сочетаются с другими патологиями, которые требуют оперативного лечения. Целью нашей работы было оценить эффективность симультанных операций при узловом зобе. **Материал и методы.** В статье представлены результаты симультанных операций, которые были выполнены у 19 больных с узловым зобом, у 8 из которых обнаружен эхинококкоз печени, у 11 – желчнокаменная болезнь (ЖКБ) (хронический калькулезный холецистит – 7 случаев, рецидивный холедохолитиаз – 4). Все операции проводились под эндотрахеальным наркозом из двух доступов, выполнены резекция щитовидной железы в сочетании с эхинококкэктомией (8 человек) и холецистэктомией, холедохотомией (11 больных). Кроме общепринятых методов обследований осуществлена тонкоигольная аспирационная биопсия щитовидной железы всем больным узловым зобом для исключения пролиферативного роста и идентификации содержимого кисты. Изучены послеоперационные осложнения и отдаленные результаты в сроки от 3 мес. до 3,5 лет. **Результаты.** В ближайшее время после операции осложнения возникли у трех больных по одному наблюдению (нагноение раны, инфильтрат и плеврит). До 3 и 6 месяцев обследовано 18, от одного до 2 лет – 15, от 2 до 3,5 лет – 13 пациентов, рецидивов зоба и сочетанных заболеваний (ЖКБ и эхинококкоз печени) не обнаружено. **Заключение.** При сочетании узлового зоба с эхинококкозом и ЖКБ можно выполнять симультанные операции, но со строгим соблюдением правил принципа апаразитарности и антипаразитарности при эхинококкэктомии. При проведении симультанных операций нужно полноценно обследовать больного, определить показания и противопоказания, объем планируемой операции, а также уделить внимание предоперационной подготовке и ведению послеоперационного периода.

**Ключевые слова:** щитовидная железа, зоб, эхинококкоз печени, желчнокаменная болезнь, симультанные операции, осложнение.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки:** Алиев М.Ж., e-mail: musa-aliev-69@mail.ru

**Для цитирования:** Кенжаев А.Ж., Алиев М.Ж., Жолдошбеков Е.Ж. Результаты симультанных операций при узловом зобе. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2021; 41 (4): 73–78. doi: 10.18699/SSMJ20210410

## Results of simultaneous operations for nodular goiter

A.Zh. Kenzhaev<sup>1</sup>, M.Zh. Aliev<sup>2</sup>, E.Zh. Zholdoshbekov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev

Kyrgyz of Republic, 720020, Bishkek, Akhunbaev str., 92,

<sup>2</sup> City Clinical Hospital № 1

Kyrgyz of Republic, 720054, Bishkek, Yu. Fuchik str., 15

### ABSTRACT

In recent years, there has been an increase in patients with thyroid pathology around the world, which is associated with iodine deficiency and often these diseases are combined with other pathologies that require surgical treatment. The aim of our work was to evaluate the effectiveness of simultaneous operations in nodular goiter. **Material and methods.** The article presents the results of simultaneous operations that were performed in 19 patients with nodular

goiter. Echinococcosis of the liver was found in 8 of them, cholelithiasis in 11 (chronic calculous cholecystitis – 7 and recurrent choledocholithiasis – 4). All operations were performed under endotracheal anesthesia from two approaches, and thyroidectomy and resection of the thyroid gland in combination with cholecystectomy (choledochotomy) were performed in 11 and in 8 with echinococectomy. In addition to conventional examination methods, a fine-needle aspiration biopsy of the thyroid gland was performed in all patients with nodular goiter to exclude proliferative growth and identify the contents of the cyst. Postoperative complications and long-term results were studied (from 3 months to 3.5 years). **Results.** In the immediate postoperative period, complications arose in 3 cases each (wound suppuration, infiltration and pleurisy). 18 patients were examined up to 3 and 6 months, 15 patients – from one to 2 years, 13 patients – from 2 to 3.5 years; recurrence of goiter and associated diseases (gallstone disease and echinococcosis of the liver) were not found. **Conclusion.** Simultaneous operations can be performed in cases of nodular goiter combination with echinococcosis and gallstone disease, but under the condition of strict adherence to the rules of the principle of aparasiticity and antiparasiticity in echinococectomy. When performing simultaneous operations, it is necessary to fully examine the patient, determine the indications and contraindications, the volume of the planned operation, and also pay attention to the preoperative preparation and management of the postoperative period.

**Key words:** thyroid gland, goiter, liver echinococcosis, cholelithiasis, simultaneous operations, complication.

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

**Corresponding author:** Aliev M.Zh., e-mail: musa-aliev-69@mail.ru

**Citation:** Kenzhaev A.Zh., Aliev M.Zh., Zholdosbekov E.Zh. Results of simultaneous operations for nodular goiter. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2021; 41 (4): 73–78. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210410

## Введение

В последние годы многие исследователи отмечают большой удельный вес сочетанных заболеваний, которые требуют оперативного лечения [1, 2]. Необходимо отметить неуклонный рост заболеваемости патологиями щитовидной железы, причиной которых является недостаточность йода [3], а также эхинококкозом (не только в эндемичных зонах, но и там, где ранее наблюдались лишь единичные случаи) [4]. Также отмечено увеличение числа лиц, страдающих желчнокаменной болезнью (ЖКБ) и ее осложнениями, такими как острый и хронический калькулезный холецистит, холедохолитиаз и механическая желтуха [5]. Однако насколько часто имеет место сочетание этих заболеваний, остается мало изученным.

В последнее время, учитывая разработки и усовершенствования анестезиологии, реаниматологии и наличие разнообразных медикаментозных средств для предотвращения осложнений, хирурги стали выполнять симультанные операции при 2–3 сочетанных патологиях [6–8]. Несмотря на то что последние, по литературным сведениям, составляют 20–30 % от общего количества патологий, а у лиц старшего возраста до 60 %, симультанные операции выполняются не более чем в 3–6 % случаев [1]. Накоплен определенный опыт по их использованию, однако многие вопросы остаются нерешенными. Особенно это касается тиреоидэктомии в сочетании с другими хирургическими вмешательствами [8, 9].

Цель исследования – оценить эффективность симультанных операций при узловом зобе.

## Материал и методы

Исследование одобрено этическим комитетом Кыргызской государственной медицинской академии имени И.К. Ахунбаева (протокол № 10 от 2 апреля 2018).

Под наблюдением находилось 19 пациентов с узловым зобом, у 8 из которых выявлен эхинококкоз печени, у 11 – ЖКБ (хронический калькулезный холецистит – у 7 человек, рецидивный холедохолитиаз – у 4). Больные холедохолитиазом ранее были оперированы 2–3 года назад. Из 19 пациентов женщин было 12, мужчин – 7, их возраст составлял от 25 до 70 лет, давность заболевания узловым зобом – от 3 месяцев до 5 лет. Пациенты с эхинококкозом имели давность заболевания от 6 месяцев до 5 лет, с ЖКБ – от 3 месяцев до 5 лет.

В обследовании применяли тонкоигольную аспирационную биопсию узловых образований щитовидной железы. После обработки передней поверхности шеи 70%-м спиртом под контролем УЗИ в узел вводили тонкую иглу и аспирировали его содержимое. При многоузловом зобе образцы брали из разных узлов для установления происхождения каждого. С помощью такой процедуры возможна диагностика узлового тиреоидита, диффузных поражений железистой или соединительной ткани органа, рака щитовидной железы на ранних стадиях, что значительно облегчает его лечение. Показанием к выполнению биопсии было узловое образование в щитовидной железе больше 1 см в диаметре – для идентификации содержимого узла, вида зоба, а также для опреде-

ления доброкачественного или злокачественного образования. У 9 больных выявлен коллоидный зоб, у 4 – фолликулярно-коллоидный, у 3 – кистозный, у 3 – фолликулярная аденома. Одиночные узлы щитовидной железы, размеры которых превышали 1 см, обнаружены у 9, множественные с различными размерами – у 10 пациентов.

При обследовании также использовали общеклинические методы (анализ крови и мочи, почечные и печеночные тесты, ЭКГ, рентгенография органов грудной клетки), определение уровня гормонов щитовидной железы и УЗИ. УЗИ применено и в диагностике желчнокаменной болезни, эхинококкоза печени, а в сомнительных случаях назначали МРТ органов брюшной полости. Допплерографическое УЗИ проведено аппаратом Philips HD5 (Philips, Нидерланды), L-12,3 в реальном масштабе времени, линейный датчик с расширенным рабочим частотным диапазоном 3–12 МГц.

Показанием для выполнения операции при патологии щитовидной железы служили прогрессирующий рост узлового образования и признаки компрессии органов шеи, при хроническом калькулезном холецистите – приступы печеночной колики, нарастающая слабость и снижение работоспособности. У больных с холедохолитиазом отмечались приступообразные боли в правом подреберье, после которых обнаруживались желтушность склер и выделение темной мочи, а при МРТ выявлялись конкременты в холедохе. Показанием к операции у пациентов с эхинококкозом печени служило наличие больших кист, при оставлении которых имел место риск возник-

новения осложнений (нагноение, прорыв кисты). Все больные нуждались в оперативном лечении.

Изучались ближайшие (при выписке из стационара) и отдаленные результаты после оперативного лечения (через 3, 6, 12 месяцев на протяжении 3–3,5 лет). В обследование входили осмотр, анализ крови и мочи, определение содержания гормонов щитовидной железы, печеночные тесты, УЗИ щитовидной железы и внутренних органов, рентгенография органов грудной полости один раз в год.

## Результаты

После обследования и уточнения диагноза все больные были оперированы под эндотрахеальным наркозом. Для профилактики воспалительных осложнений за один час до операции и к концу ее вводили 1,0 цефазолина, после операции антибиотики не назначали. У всех пациентов симультанные операции выполнены из двух доступов. При сочетании зоба с эхинококкозом вначале выполняли операцию на щитовидной железе, а затем лапаротомным доступом – эхинококкэктомии с обеззараживанием плодородных элементов декасаном 0,02 % или озонированным раствором хлорида натрия с концентрацией озона 8–10 мкг/мл. При сочетании узлового зоба и ЖКБ сначала выполняли резекцию щитовидной железы или гемитиреоидэктомию, а затем – холецистэктомию лапароскопически (у 5 больных) или минилапаротомным доступом. Типы выполненных симультанных операций и послеоперационные осложнения представлены в таблице.

**Таблица.** Симультанные операции при узловом зобе

**Table.** Simultaneous operations for nodular goiter

| Тип операций при узловом зобе | Тип операций сопутствующих заболеваний | Количество пациентов | Количество осложнений |                |         |
|-------------------------------|----------------------------------------|----------------------|-----------------------|----------------|---------|
|                               |                                        |                      | Инфильтрат            | Нагноение раны | Плеврит |
| Резекция щитовидной железы    | Эхинококкэктомия                       | 4                    | –                     | 1              | –       |
| Тиреоидэктомия                | Эндоскопическая холецистэктомия        | 3                    | –                     | –              | –       |
|                               | Эхинококкэктомия                       | 2                    | –                     | –              | –       |
| Резекция щитовидной железы    | Эндоскопическая холецистэктомия        | 2                    | –                     | –              | –       |
|                               | Холедохолитотомия                      | 2                    | –                     | –              | –       |
|                               | Эхинококкэктомия                       | 1                    | –                     | –              | 1       |
| Тиреоидэктомия                | Холецистэктомия                        | 2                    | 1                     | –              | –       |
|                               | Эхинококкэктомия                       | 1                    | –                     | –              | –       |
|                               | Холедохолитотомия                      | 2                    | –                     | –              | –       |
| Всего                         |                                        | 19                   | 3 (15,8 %)            |                |         |

Послеоперационный период протекал благоприятно почти у всех больных, осложнения возникли после тиреоидэктомий (у одного человека – инфильтрат послеоперационной раны). В одном случае были множественные узлы в обеих долях размерами более 2 см и выступавшие за границу капсулы щитовидной железы, отмечен спаечный процесс с окружающими тканями. В результате травматичности при выполнении основного этапа операции послеоперационный период сопровождался инфильтратом раны. При эхинококкэктомии печени у 2 из 8 пациентов наблюдалось нагноение раны, у одного – плеврит (киста большого размера у данного больного была расположена в зоне 7–8 сегмента печени). Это подтверждено наличием на рентгеновском снимке грудной клетки высокого стояния правой половины диафрагмы. При такой локализации кисты печени часто травмируется диафрагма, и в послеоперационном периоде возникает реактивный плеврит, что и наблюдалось у нашего пациента. Плеврит был излечен двукратной пункцией плевральной полости. При лапароскопической холецистэктомии и холедохолитотомии осложнений не выявлено. После появления осложнений усилены терапия антибиотиками и местное лечение ран. После прекращения отделяемого из раны и с появлением грануляционных тканей подключены физиотерапевтические процедуры. Все осложнения излечены к моменту выписки. При выполнении операций на щитовидной железе в сочетании с эхинококкэктомией и с холецистэктомией пребывание в стационаре составило  $7,8 \pm 0,25$  и  $7,2 \pm 0,37$  койкоднев соответственно. Отдаленные результаты исследованы в течение 3,5 лет после операции. Через 3 и 6 месяцев обследовано 18, через 1 и 2 года – 15, через 2 и 3,5 года – 13 больных, рецидивы не обнаружены.

## Обсуждение

В последние годы во всем мире увеличивается число больных с патологией щитовидной железы, заболеваемость обусловлена недостаточностью йода в эндемичных регионах [3]. Болезнь является медико-социальной проблемой государства. Выполнение симультанных операций при узловом зобе увеличивает их продолжительность, но сокращает время пребывания в стационаре и финансовые затраты, а с применением лапароскопических операций сроки уменьшаются более существенно [2, 7, 8, 10]. Немаловажно также желание больного избавиться от двух патологий

одновременно. Правильно выработанная тактика при сочетанных заболеваниях не увеличивает частоту послеоперационных осложнений [10, 11]. В нашем исследовании также показано, что при выполнении симультанных операций количество осложнений и сроки пребывания в стационаре не увеличиваются, рецидивов зоба, эхинококкоза и холедохолитиаза в отдаленные сроки (до 3,5 года) не возникают. Раневые послеоперационные осложнения возникли у 3 из 19 оперированных больных. Таким образом, при выявлении сочетанных патологий, требующих оперативного лечения, желательно его выполнять последовательно. Так как, например, если выполнить тиреоидэктомию при сочетании с эхинококкозом, то появляется опасность развития осложнений, особенно при больших эхинококковых кистах печени (перфорация, нагноение и т.д.), а при сочетании с ЖКБ возможно возникновение острого калькулезного холецистита. В литературе есть лишь единичные сообщения о симультанных операциях при эхинококкозе в силу боязни обсеменения плодородными элементами эхинококка органов брюшной полости [8]. При эхинококкозе использование декасана и озонированных растворов обосновано рядом исследователей, которые экспериментально на животных и в клинике доказали, что эти растворы обладают сколексоцидным и противомикробным действием [12, 13].

## Заключение

При сочетании узлового зоба с эхинококкозом можно выполнять симультанную операцию, но строгом соблюдением правил принципа апаритарности и антипаразитарности. Необходимо придерживаться принципа полного обследования больного, определения показаний и противопоказаний, объема планируемой операции, а также уделять внимание полноценной предоперационной подготовке и ведению послеоперационного периода. При симультанных операциях раневые осложнения возникли у двоих, а реактивный плеврит – у одного.

## Список литературы / References

1. Курыгин А.А., Семенов В.В. Социально-экономические аспекты симультанных операций на органах живота. *Вестн. хирургии*. 2016; 175 (3): 100–105. doi: 10.24884/0042-4625-2016-175-3-100-105
- Kurygin A.A., Semenov V.V. Social and economic aspects of simultaneous operations on abdominal or-

- gans. *Vestnik khirurgii = Journal of Surgery*. 2016; 175 (3): 100–105. [In Russian]. doi: 10.24884/0042-4625-2016-175-3-100-105
2. Тимербулатов В.М., Тимербулатов М.В., Мехдиев Д.И., Тимербулатов Ш.В., Смыр Р.А., Хабилов Д.М., Вагапов А.А. Медицинские аспекты и экономическая эффективность сочетанных оперативных вмешательств. *Анналы хирургии*. 2016; 21 (5): 306–311. doi: 10.18821/1560-9502-2016-21-5-306-311
- Timerbulatov V.M., Timerbulatov M.V., Mekhdiev D.I., Timerbulatov Sh.V., Smyr R.A., Khabirov D.M., Vagapov A.A. Medical aspects and economic efficiency of combined surgeries. *Annaly khirurgii = Russian Journal of Surgery*. 2016; 21 (5): 306–311. [In Russian]. doi: 10.18821/1560-9502-2016-21-5-306-311
3. Абдулхабилова Ф.М., Ванушко В.Э., Солдатова Т.В., Трошина Е.А. Узловой зоб. Методическое пособие. *Consil. Med*. 2019; 21 (12): 23–30. doi: 10.26442/20751753.2019.12.190681
- Abdulkhabirova F.M., Vanushko V.E., Soldatova T.V., Troshina E.A. Nodular goiter. Guidelines. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (12): 23–30. [In Russian]. doi: 10.26442/20751753.2019.12.190681
4. Мусаев Г.Х., Фатьянова А.С., Левкин В.В. Принципы и современные направления лечения эхинококкоза печени. *Вестн. Нац. мед.-хирург. центра им. Н.И. Пирогова*. 2017; (12): 90–94. [In Russian]. doi: 10.17116/hirurgia20171290-94
- Musaev G.Kh., Fat'yanova A.S., Levkin V.V. Principles and modern directions of treatment of liver echinococcosis. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra imeni Nikolaya Ivanovicha Pirogova = Bulletin of Pirogov National Medical and Surgical Center*. 2017; (12): 90–94. [In Russian]. doi: 10.17116/hirurgia20171290-94
5. Подолужный В.И. Осложнения желчно-каменной болезни. *Фундам. и клин. мед.* 2017; 2 (1): 102–114.
- Podoluzhnyy V.I. Complications of gallstone disease. *Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina = Fundamental and Clinical Medicine*. 2017; 2 (1): 102–114. [In Russian].
6. Артыков К.П., Рахматуллаев Р.Р., Рахматуллаев А.Р. Симультаные операции при сочетанных хирургических заболеваниях органов брюшной полости. Обзор литературы. *Вестн. Авиценны*. 2015; 63 (2): 114–118. doi: 10.25005/2074-0581-2015-17-2-114-118
- Artykov K.P., Rahmatullayev R.R., Rahmatullayev A.R. Simultaneous operations surgical diseases of the abdominal organs. *Vestnik Avitsenny = Bulletin of Avicenna*. 2015; 63 (2): 114–118. [In Russian]. doi: 10.25005/2074-0581-2015-17-2-114-118
7. Stancu B., Grad N.O., Mihaileanu V.F., Chiorescu S., Pintea S.D., Constantinescu M.I. Surgical technique of concomitant laparoscopically assisted vaginal hysterectomy and laparoscopic cholecystectomy. *Chujul Medical*. 2017; 90 (3): 348–352. doi: 10.15386/cjmed-747
8. Алиев М.Ж., Зубехина Л.М., Ниязбеков К.И. Симультаные операции при эхинококкозе печени. *Новости хирургии*. 2021; 29 (1): 13–19. doi: 10.18484/2305-0047.2021.13
- Aliyev M.Zh., Zubekhina L.M., Niyazbekov K.I. Simultaneous operations for liver echinococcosis. *Novosti khirurgii = News of Surgery*. 2021; 29 (1): 13–19. [In Russian]. doi: 10.18484/2305-0047.2021.13
9. Morris R., Yen T.W.F., Doffek K., Carr A.A., Wilson S.D., Evans D.B., Wang T.S. Concurrent endocrine and other surgical procedures: an institutional experience. *J. Surg. Res*. 2017; 211: 107–113. doi: 10.1016/j.jss.2016.12.013
10. Tsivian A., Konstantinovskiy A., Tsivian M., Kyzer S., Ezri T., Stein A., Sidi A.A. Concomitant laparoscopic renal surgery and cholecystectomy: outcomes and technical considerations. *J. Endourol*. 2009; 23 (11): 1839–1842. doi: 10.1089/end.2009.0054
11. Tohma Y.A., Tezcaner T., Gunakan E., Kujukildiz I., Takal M.K., Zeyneloglu H.B., Dursun P. Single-port laparoscopy for treatment of concomitant adnexal masses and cholecystectomy or appendectomy. *Biomed. Res*. 2018; 29 (7): 1356–1360. doi: 10.4066/biomedicalresearch.29-17-3555
12. Абдисаматов Б.С., Алиев М.Ж., Ниязбеков К.И., Максут У.Э., Макамбай К.А. Клинико-экспериментальное обоснование способа обеззараживания при эхинококкозе печени. *Вестн. КГМА им. И.К. Ахунбаева*. 2016; (4): 50–53.
- Abdisamatov B.C., Aliyev M.Zh., Niyazbekov K.I., Maksut U.E., Makambay K.A. Clinical and experimental basis of the method of disinfection in the liver echinococcosis. *Vestnik Kyrgyzskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii imeni Isy Konoyevicha Akhunbayeva = Bulletin of the Kyrgyz State Medical Academy named after Isa Konoevich Akhunbayev*. 2016; (4): 50–53. [In Russian].
13. Максут У.Э. Озонированный раствор как средство обеззараживания плодоносных элементов эхинококка. *Вестн. хирургии Казахстана*. 2010; (2): 38–39.
- Maksut U.E. Ozonized solution as a means of disinfecting the fertile elements of echinococcus. *Vestnik khirurgii Kazakhstana = Bulletin of Surgery in Kazakhstan*. 2010; (2): 38–39. [In Russian].

**Сведения об авторах:**

**Атабек Жалалидинович Кенжаев**, ORCID: 0000-002-1692-5927, e-mail: atabek.kenzhaev@mail.ru

**Мусабай Жумашович Алиев**, к.м.н., ORCID: 0000-0003-0771-245X, e-mail: musa-aliev-69@mail.ru

**Есенгельди Жолдошбекович Жолдошбеков**, д.м.н, проф., ORCID: 0000-002-4636-186X

**Information about the authors:**

**Atabek Zh. Kenzhaev**, ORCID: 0000-0002-1692-5927, e-mail: atabek.kenzhaev@mail.ru

**Musabai Zh. Aliev**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-0771-245X, e-mail: musa-aliev-69@mail.ru

**Esengeldi Zh. Zholdoshbekov**, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-4636-186X

*Поступила в редакцию 07.04.2021*

*После доработки 06.05.2021*

*Принята к публикации 29.05.2021*

*Received 07.04.2021*

*Revision received 06.05.2021*

*Accepted 29.05.2021*

## Результаты валидации нового метода определения активности $\alpha$ -амилазы человека для диагностики патологий поджелудочной железы

К.А. Черемисина, Г.Е. Яковлева, А.В. Барабошкина, Э.Ф. Аглетдинов

АО «Вектор-Бест»

630559, Новосибирская обл., р. п. Кольцово, Научно-производственная зона, 36

### Резюме

Активность  $\alpha$ -амилазы в крови является ключевым лабораторным маркером заболеваний поджелудочной железы. В то же время некоторые из используемых для ее определения методов имеют ряд существенных недостатков и ограничений, и в настоящее время ведется разработка новых более эффективных способов. Целью данной работы явилась сравнительная оценка эффективности применения в клинической лабораторной диагностике двух методов определения активности общей и панкреатической  $\alpha$ -амилазы в крови человека: основанного на использовании в качестве субстрата 4,6-этилиден-(G7)-*n*-нитрофенил-(G1)- $\alpha$ ,D-мальтогептаозида (EPS-G7) и 2-хлоро-4-нитрофенил-4-O- $\beta$ -D-галактопиранозилмальтозида (GalG2CNP). Для этого в параллельных исследованиях проанализированы образцы сыворотки крови пациентов с различной активностью  $\alpha$ -амилазы. С использованием очищенных препаратов  $\alpha$ -амилазы определены основные аналитические характеристики метода с субстратом GalG2CNP. Полученные результаты продемонстрировали высокий уровень корреляции обоих методов и точности измерения в рабочей области определения активности изоферментов  $\alpha$ -амилазы. Таким образом, метод определения активности  $\alpha$ -амилазы с использованием в качестве субстрата GalG2CNP обладает аналогичными по сравнению с распространенным методом с субстратом EPS-G7 аналитическими характеристиками, но вместе с тем имеющиеся преимущества позволяют рекомендовать его к более широкому применению в клинической лабораторной диагностике и научных исследованиях.

**Ключевые слова:** панкреатит, лабораторная диагностика,  $\alpha$ -амилаза, активность, изофермент, субстрат.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Соответствие нормам этики:** Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе.

**Автор для переписки:** Аглетдинов Э.Ф., e-mail: agletdinov@vector-best.ru

**Для цитирования:** Черемисина К.А., Яковлева Г.Е., Барабошкина А.В., Аглетдинов Э.Ф. Результаты валидации нового метода определения активности  $\alpha$ -амилазы человека для диагностики патологий поджелудочной железы. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2021; 41 (4): 79–85. doi: 10.18699/SSMJ20210411

## Validation of determination of human $\alpha$ -amylase activity for patients with pancreatic disease

K.A. Cheremisina, G.E. Yakovleva, A.V. Baraboshkina, E.F. Agletdinov

JSC Vector-Best

630559, Novosibirsk region, Koltsovo vlg, Research and production zone, 36

### Abstract

Blood  $\alpha$ -amylase activity is a key laboratory marker of pancreatic diseases. At the same time, some of the common laboratory methods of its measurement have a number of limitations. Therefore new more effective laboratory methods are currently being developed over those methods that have been already available. The aim of this work was to compare two methods of determination of the activity of total and pancreatic  $\alpha$ -amylase in human blood based on

using 4,6-ethylidene-(G7)-p-nitrophenyl-(G1)- $\alpha$ ,D-maltoheptaoside (EPS-G7) and 2-chloro-4-nitrophenyl-4-O- $\beta$ -D-galactopyranosylmaltoside (GalG2CNP) as substrates. Blood serum samples from patients with different levels of  $\alpha$ -amylase activity were analyzed. The main analytical characteristics of the method with the GalG2CNP substrate were determined using purified  $\alpha$ -amylase specimens. A high-sized correlation and high accuracy of the  $\alpha$ -amylase isoenzymes activity were observed for the both methods. Therefore, the method for determining the activity of  $\alpha$ -amylase using GalG2CNP as a substrate has analytical characteristics similar to the common laboratory method with EPS-G7, but at the same time, the existing advantages allow it to be recommended for wider application in clinical laboratory diagnostics and scientific research.

**Key words:** pancreatitis, laboratory diagnostics,  $\alpha$ -amylase, activity, isoenzyme, substrate.

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

**Compliance with ethical principles:** The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study.

**Corresponding author:** Agletdinov E.F., e-mail: agletdinov@vector-best.ru

**Citation:** Cheremisina K.A., Yakovleva G.E., Baraboshkina A.V., Agletdinov E.F. Validation of determination of human  $\alpha$ -amylase activity for patients with pancreatic diseases. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2021; 41 (4): 79–85. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210411

## Введение

В настоящее время среди населения индустриальных стран, в том числе в России, сохраняется тенденция к росту распространенности острого панкреатита. По данным ВОЗ, доля этого заболевания в структуре неотложной хирургической патологии органов брюшной полости достигает 10 % [1]. Более чем у 80 % пациентов острый панкреатит разрешается без тяжкого вреда здоровью [2, 3], в то время как у 15–30 % пациентов развиваются серьезные осложнения, в частности, панкреонекроз, общий уровень смертности от которых достигает 10–15 % [4].

Учитывая полиморфизм клинической картины острого панкреатита, высокий риск быстрого прогрессирования поражения органа, определение активности панкреатического изофермента  $\alpha$ -амилазы как органоспецифического лабораторного маркера повреждения ткани поджелудочной железы имеет решающее значение для скорейшей постановки диагноза и своевременного назначения эффективного лечения.

$\alpha$ -Амилаза (ЕС 3.2.1.1) человека – секреторный фермент, продуцируемый в различных тканях организма. Выделяют два его основных изофермента, синтезируемых преимущественно слюнными железами и поджелудочной железой – соответственно слюнной и панкреатический [5, 6]. В связи с тем что изменение уровня общей  $\alpha$ -амилазы в крови наблюдается при многих заболеваниях, определение активности ее изоферментов, а именно панкреатического, считается наиболее информативным критерием дифференциальной диагностики острого панкреатита [7].

Для определения активности  $\alpha$ -амилазы разработаны и могут применяться различные методы, основанные на способности фермента гидролизовать внутренние  $\alpha$ -1,4-гликозидные связи олиго- и полисахаридов (субстратов фермента) [8]. При этом методология селективного ингибирования моноклональными антителами одной изоформы позволяет измерить активность другого изофермента [9, 10]. Разработанные в 1950–1960-х годах классические амилаклатические методы базировались на использовании крахмала, природного субстрата  $\alpha$ -амилазы; неоднородность по длине и строению полимерных цепей соединений крахмала и его модификаций, ферментативный гидролиз которых происходит с разной скоростью, обуславливает высокую вариабельность получаемых результатов и трудность их интерпретации.

Позднее для стандартизации исследования активности амилаз были разработаны гомогенные синтетические хромогенные субстраты, состоящие из нескольких остатков глюкозы и других простых сахаров (3–7 звеньев). К таким субстратам относятся 4,6-этилиден-(G7)-*n*-нитрофенил-(G1)- $\alpha$ ,D-мальтогептаозид (EPS-G<sub>7</sub>), получивший наибольшую распространенность в клинической лабораторной диагностике и одобренный Международной федерацией клинической химии (IFCC) [11, 12]. Тем не менее метод с его применением также не лишен недостатков, к которым относится невозможность использования для анализа плазмы крови, стабилизированной ЭДТА, и образцов с признаками гемолиза [13]. Кроме того, для получения конечного продукта реакции – глюкозы и окрашенного соединения, пригодного для детекции, – необходимо добавление на следующем этапе дополнительного фермента  $\alpha$ -глюкозидазы,

что приводит к уменьшению стабильности аналитической системы, ее усложнению, увеличению длительности выполнения исследования, трудности адаптации к автоматизации, удорожанию наборов реагентов. [14]. В этой связи разработка новых методов, позволяющих сделать выполнение анализа определения активности  $\alpha$ -амилазы более простым и технологичным, является актуальной задачей клинической лабораторной диагностики.

Ранее нами были разработаны стабильные реагенты для определения активности панкреатической  $\alpha$ -амилазы на основе 2-хлоро-4-нитрофенил-4-О- $\beta$ -D-галактопиранозилмальтозида (GalG<sub>2</sub>CNP) [15, 16]. Данный субстрат отличается от своего аналога тем, что  $\alpha$ -амилаза гидролизует его полностью в одну стадию с высвобождением хромогена [17]. Кроме того, было установлено, что на результаты исследования не оказывают влияние стабилизатор крови и наличие гемолиза. Таким образом, субстрат GalG<sub>2</sub>CNP может рассматриваться в качестве альтернативы субстрату EPS-G<sub>7</sub> при конструировании новых аналитических систем определения активности  $\alpha$ -амилазы. В данной работе представлены исследования по валидации разработанных нами на этой основе наборов реагентов, а также оценка эффективности их применения в клинической лабораторной диагностике путем сравнения с распространенными наборами с субстратом EPS-G<sub>7</sub>.

### Материал и методы

В экспериментах при определении активности общей  $\alpha$ -амилазы и ее панкреатического изофермента использовали насыщающую концентрацию субстрата GalG<sub>2</sub>CNP для обеспечения максимальной скорости реакции. Исследования выполняли с помощью автоматического биохимического анализатора «Sapphire-400» (Hirose Electronic System Co., Япония). Активность устанавливали по скорости накопления продукта гидролиза субстрата: рассчитывали по изменению оптической плотности ( $\lambda = 405$  нм) реакционной смеси в минуту при температуре 37 °С на линейном участке кинетической кривой относительно калибратора «с.f.a.s.» (Roche Diagnostics, США).

В качестве наборов сравнения использовали реагенты «AMYL» и «AMYL P» (Roche Diagnostics, Швейцария).

В качестве биоматериала использовали 73 обезличенных образца сыворотки крови с различной активностью и изоферментным составом  $\alpha$ -амилазы, которые были получены от доноров и хранились не более 14 дней при температуре –20 °С [18]. Степень ингибирования слюнной  $\alpha$ -амилазы оценивали с применением образцов препаратов слюнной  $\alpha$ -амилазы (Sigma, США) [19]. Для уточнения линейного диапазона измерения активности фермента реагентами с GalG<sub>2</sub>CNP использовали препарат  $\alpha$ -амилазы « $\alpha$ -amylase from hog pancreas» (Fluka, Швейцария) с начальной общей активностью 46,4 кЕД/л. Для разведения препарата использовали 50 мМ буферный раствор Tris-HCl, pH 7.0, содержащий 0,9 % NaCl (m/v) и 1 мМ CaCl<sub>2</sub>. Контрольные материалы «PRECINORM» и «PRECIPATH» (Roche Diagnostics, Германия) применяли для контроля воспроизводимости результатов в одной серии измерений, а также в нескольких аналитических сериях.

### Результаты и их обсуждение

Для сравнения результатов, полученных при измерении активности общей и панкреатической  $\alpha$ -амилазы методами с двумя разными субстратами, были проанализированы образцы крови от 35 и 38 доноров соответственно. Диапазон активности ферментов в пробах составил для общей  $\alpha$ -амилазы от 32 до 1322 ЕД/л, для панкреатической – от 19 до 1392 ЕД/л. В табл. 1 представлены параметры уравнений линейной регрессии  $y = ax + b$ , где  $y$  и  $x$  – результаты измерения активности фермента реагентами с GalG<sub>2</sub>CNP и EPS-G<sub>7</sub> соответственно.

Оказалось, что значение коэффициента  $b$  по сравнению со средними значениями по выборкам мало, вследствие чего была проведена оценка статистической значимости отличия  $b$  от 0 при использовании критерия Стьюдента ( $p = 0,01$ ). Поскольку отличия коэффициентов регрессии  $b$  от 0 оказались статистически незначимы как для общей, так и для панкреатической  $\alpha$ -амилазы,

Таблица 1. Регрессионный анализ

Table 1. Regression analysis

|   | $a$  | $b$ | $r$   | $n$ | $\bar{Y}$ | $SD_y$ | $\bar{X}$ | $SD_x$ |
|---|------|-----|-------|-----|-----------|--------|-----------|--------|
| О | 0,94 | 1   | 0,998 | 35  | 192,3     | 305,21 | 203,4     | 324,45 |
| П | 0,90 | –4  | 0,998 | 38  | 248,0     | 338,61 | 278,5     | 373,37 |

**Примечание.**  $a$ ,  $b$  – параметры линейной регрессии  $y = ax + b$ ;  $r$  – коэффициент корреляции;  $n$  – количество пар исходных данных;  $SD$  – среднеквадратичные отклонения относительно средних для выборок;  $\bar{Y}$ ,  $\bar{X}$  – средние арифметические значения для выборок. Здесь и в табл. 2, 3 О – общая  $\alpha$ -амилаза, П – панкреатическая  $\alpha$ -амилаза.

уравнения линейной регрессии приняли вид  $y = 0,94x$  и  $y = 0,9x$  соответственно. Также при математической обработке данных выявлена сильная корреляция между активностью общей ( $r = 0,998$ ) и панкреатической ( $r = 0,998$ )  $\alpha$ -амилазы, измеренной обоими методами, что позволяет использовать уравнение регрессии в качестве формулы пересчета значений одного метода в другой при сохранении условий эксперимента.

Сравнительный анализ методов определения активности ферментов, выполненный путем сопоставления результатов измерения активности общей и панкреатической  $\alpha$ -амилазы реагентами с субстратами GalG<sub>2</sub>CNP и EPS-G<sub>7</sub>, показал высокую степень согласия между ними. Вместе с тем необходимо учесть, что в работе использовался калибратор, аттестованный методом с субстратом EPS-G<sub>7</sub>. Возможно, по этой причине, несмотря на установленную корреляцию, регрессионный анализ показал более низкие значения при использовании метода с GalG<sub>2</sub>CNP. Гармонизация результатов может быть достигнута за счет прослеживания значения калибратора, привязанного к методу с субстратом GalG<sub>2</sub>CNP, до стандарта более высокого порядка при сохранении коммутательности как самого калибратора, так и стандарта.

Как известно, некоторые патологические состояния человека сопровождаются увеличением активности как общей, так и панкреатической  $\alpha$ -амилазы в крови. Активность фермента в сыворотке крови при остром панкреатите может повышаться в 2–12 раз по сравнению с референтными показателями, что обуславливает возможность использования наборов реагентов в широком диапазоне нормальных и патологических значений. [20]. Чтобы установить точные границы рабочей области измерения активности ферментов для реагентов с GalG<sub>2</sub>CNP, использовали препарат  $\alpha$ -амилазы фирмы Fluka. Путем его разведения установлены нижняя и верхняя границы линей-

ного диапазона активности, которые составили 20 и 2070 ЕД/л для общей  $\alpha$ -амилазы и 19 и 1992 ЕД/л для панкреатической соответственно. При этом уточнение нижнего предела количественного определения активности  $\alpha$ -амилазы, которое должно быть определено с учетом воспроизводимости [21], осуществлялось посредством серии экспериментов по последовательному уменьшению количества фермента в препарате. Предельное значение считалось достигнутым, если значение коэффициента вариации повторных измерений для пробы в одной аналитической серии превышало 5 %. Для активности общей  $\alpha$ -амилазы предел количественного определения был установлен равным 5 ЕД/л; для панкреатической – 4 ЕД/л. Таким образом, рабочая область определения активности общей  $\alpha$ -амилазы для реагентов с GalG<sub>2</sub>CNP составила от 5 до 1992 ЕД/л, для панкреатической – от 4 до 2070 ЕД/л, что считается достаточным для измерения как нормального, так и патологического уровня активности фермента в крови человека.

Эффективность ингибирования слюнного изофермента антителами к нему при определении активности панкреатического изофермента была доказана при использовании препаратов слюнной  $\alpha$ -амилазы. В данных образцах была определена общая активность  $\alpha$ -амилазы, остаточная активность слюнного изофермента, измеренная реагентами для определения панкреатической  $\alpha$ -амилазы, и рассчитано их отношение (%). Доля остаточной активности слюнной  $\alpha$ -амилазы от общей активности фермента для реагентов с GalG<sub>2</sub>CNP и EPS-G<sub>7</sub> численно сопоставима, за исключением образца № 1, что может быть следствием более низкой точности определения активности фермента реагентом с EPS-G<sub>7</sub> в диапазоне измерений, выходящем за границы нижнего предела количественного определения для данного набора. При более высокой активности фер-

**Таблица 2.** Доля (%) остаточной активности слюнной  $\alpha$ -амилазы при ее ингибировании антителами, входящими в состав реагентов с GalG<sub>2</sub>CNP и EPS-G<sub>7</sub> от общей активности  $\alpha$ -амилазы

**Table 2.** The ratio (%) between the residual activity of the salivary and the total  $\alpha$ -amylase after inhibition with antibodies which are included into the GalG<sub>2</sub>CNP and EPS-G<sub>7</sub> methods

| Образец слюнной $\alpha$ -амилазы | GalG <sub>2</sub> CNP |         |       | EPS-G <sub>7</sub> |         |       |
|-----------------------------------|-----------------------|---------|-------|--------------------|---------|-------|
|                                   | О, ЕД/л               | П, ЕД/л | Сл, % | О, ЕД/л            | П, ЕД/л | Сл, % |
| 1                                 | 45                    | 1       | 2,2   | 60                 | 4       | 6,67  |
| 2                                 | 318                   | 7       | 2,2   | 419                | 12      | 2,86  |
| 3                                 | 683                   | 15      | 2,2   | 850                | 22      | 2,6   |
| 4                                 | 879                   | 21      | 2,4   | 1166               | 30      | 2,6   |
| 5                                 | 1234                  | 29      | 2,35  | 1604               | 40      | 2,5   |

**Примечание:** Сл – слюнная  $\alpha$ -амилаза.

мента видно, что остаточная активность слюнной  $\alpha$ -амилазы не превышает 3 % для обеих систем (табл. 2). Такой незначительный вклад остаточной активности слюнного изофермента не оказывает существенного влияния на интерпретацию результатов. В данном случае при мониторинге пациентов с патологией поджелудочной железы более важно принимать во внимание относительно высокую биологическую внутрииндивидуальную вариацию данных ферментов [22].

Чтобы оценить сходимость и прецизионность результатов определения активности как общей, так и панкреатической  $\alpha$ -амилазы реагентами с GalG<sub>2</sub>CNP, в качестве образцов были использованы контрольные материалы с известным диапазоном активности фермента и рассчитаны внутри- и межсерийные коэффициенты вариации, значения которых не превышали 1,8/2,9 и 1,4/3,5 % соответственно, что согласуется с нормами по обеспечению качества лабораторных исследований (см. табл. 2) [22]. Также установлено, что значения активности  $\alpha$ -амилазы для обоих типов реагентов находятся в пределах аттестованного диапазона контрольных материалов, установленного методом с EPS-G<sub>7</sub>. Поэтому полученные при измерении значения активности для метода GalG<sub>2</sub>CNP были пересчитаны в EPS-G<sub>7</sub> в соответствии с

найденными регрессионными зависимостями (табл. 3).

## Заключение

Установлено, что метод определения активности  $\alpha$ -амилазы с использованием в качестве субстрата GalG<sub>2</sub>CNP обладает аналогичными по сравнению с распространенным методом с субстратом EPS-G<sub>7</sub> аналитическими характеристиками. Согласно критериям точности, предъявляемым в РФ к анализу ферментов в биологических жидкостях, разработанные нами наборы реагентов с субстратом GalG<sub>2</sub>CNP для определения активности  $\alpha$ -амилазы соответствуют национальным стандартам. Вместе с тем предложенный метод обладает рядом преимуществ, что позволяет рекомендовать его для более широкого применения в клинической лабораторной диагностике.

## Список литературы / References

1. Kokosis G., Perez A., Pappas T.N. Surgical management of necrotizing pancreatitis: an overview. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20 (43): 16106–16112. doi: 10.3748/wjg.v20.i43.16106
2. Matull W.R., Pereira S.P., O'Donohue J.W. Biochemical markers of acute pancreatitis. *J. Clin. Pathol.* 2006; 59 (4): 340–344. doi: 10.1136/jcp.2002.002923

**Таблица 3.** Статистические характеристики результатов определения активности общей и панкреатической  $\alpha$ -амилазы реагентами с GalG<sub>2</sub>CNP и с EPS-G<sub>7</sub> в контрольных материалах

**Table 3.** Statistical characteristics of the total and pancreatic  $\alpha$ -amylase activity in control materials obtained by GalG<sub>2</sub>CNP and EPS-G<sub>7</sub> reagents

|                                                           | Контрольный материал 1 |                          |                       |                          | Контрольный материал 2 |                          |                       |                          |
|-----------------------------------------------------------|------------------------|--------------------------|-----------------------|--------------------------|------------------------|--------------------------|-----------------------|--------------------------|
|                                                           | (62,4–90,0) ЕД/л       |                          | (30,0–43,2) ЕД/л      |                          | (157–223) ЕД/л         |                          | (82–118) ЕД/л         |                          |
|                                                           | О, EPS-G <sub>7</sub>  | О, GalG <sub>2</sub> CNP | П, EPS-G <sub>7</sub> | П, GalG <sub>2</sub> CNP | О, EPS-G <sub>7</sub>  | О, GalG <sub>2</sub> CNP | П, EPS-G <sub>7</sub> | П, GalG <sub>2</sub> CNP |
| Одна серия измерений, $n = 20$                            |                        |                          |                       |                          |                        |                          |                       |                          |
| М, ЕД/л                                                   | 77,5                   | 76,1/80,9*               | 36,5                  | 36,0/39,9*               | 190,0                  | 188,2/200,2*             | 100,0                 | 99,9/110,9*              |
| SD, ЕД/л                                                  | 1,1                    | 0,69/0,73*               | 0,5                   | 0,51/0,57*               | 3,4                    | 2,04/2,17*               | 1,1                   | 1,23/1,36*               |
| CV, %                                                     | 1,4                    | 0,9                      | 1,4                   | 1,4                      | 1,8                    | 1,1                      | 1,1                   | 1,2                      |
| Одно измерение один раз в день в течение месяца, $n = 30$ |                        |                          |                       |                          |                        |                          |                       |                          |
| М, ЕД/л                                                   | 76,8                   | 76,6/81,5*               | 36,9                  | 36,7/40,8*               | 191,4                  | 188,4/200,4*             | 100,1                 | 100,2/111,4*             |
| SD, ЕД/л                                                  | 1,3                    | 1,54/1,64*               | 1,3                   | 1,29/1,43*               | 5,5                    | 3,24/3,45*               | 1,9                   | 1,94/2,16*               |
| CV, %                                                     | 1,7                    | 2,0                      | 3,4                   | 3,5                      | 2,9                    | 1,7                      | 1,9                   | 1,9                      |

**Примечание.** \* – полученное значение активности при измерении / пересчитанное значение активности из GalG<sub>2</sub>CNP в EPS-G<sub>7</sub> по установленной в работе зависимости; М – среднее значение результатов измерений для заданного образца; SD – среднеквадратичное отклонение от среднего значения; CV – коэффициент вариации;  $n$  – количество измерений.

3. Leese T., Shaw D., Holliday M. Prognostic markers in acute pancreatitis: can pancreatic necrosis be predicted? *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 1988; 70 (4): 227–232.
4. van Santvoort H.C., Bakker O.J., Bollen T.L., Besselink M.G., Ahmed Ali U., Schrijver A.M., Boermeester M.A., van Goor H., Dejong C.H., van Eijck C.H., van Ramshorst B., Schaapherder A.F., van der Harst E., Hofker S., Nieuwenhuijs V.B., Brink M.A., Kruij P.M., Manusama E.R., van der Schelling G.P., Karsten T., Hesselink E.J., van Laarhoven C.J., Rosman C., Bosscha K., de Wit R.J., Houdijk A.P., Cuesta M.A., Wahab P.J., Gooszen H.G., Dutch Pancreatitis Study Group. A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves outcome. *Gastroenterology*. 2011; 141 (4): 1254–1263. doi: 10.1053/j.gastro.2011.06.073
5. Rosenmund H., Kaczmarek M.J. Isolation and characterization of isoenzyme of human salivary and pancreatic alpha-amylase. *Clin. Chem. Acta*. 1976; 71 (2): 185–189. doi: 10.1016/0009-8981(76)90529-5
6. Takeuchi T. Human amylase isoenzymes separated on concanavalin A-Sepharose. *Clin. Chem.* 1979; 25 (8): 1406–1410.
7. Marini J.J., Wheeler A.P. Critical care medicine: The essentials. *Crit. Care*. 2010; 14 (4): 317. doi: 10.1186/cc9204
8. Балябина М.Д., Слепышева В.В., Козлов А.В. Методы определения  $\alpha$ -амилазы. *Лабораторная диагностика*. 2007; 14 (2): 26–32.
9. Balyabina M.D., Slepysheva V.V., Kozlov A.V. Methods for the determination of  $\alpha$ -amylase. *Laboratornaya diagnostika = Laboratory Diagnostics*. 2007; 2 (14): 26–32. [In Russian].
10. Svens E., Kapyaho K., Tanner P., Weber T.H. Immunocatalytic assay of pancreatic alpha-amylase in serum and urine with a specific monoclonal antibody. *Clin. Chem.* 1989; 35 (4): 662–664.
11. Mifflin T.E., Benjamin D.C., Bruns D.E. Rapid quantitative, specific measurement of pancreatic amylase in serum with use of monoclonal antibody. *Clin. Chem.* 1985; 31 (8): 1283–1288.
12. Kruse-Jarres J.D., Kaiser C., Hafkenschied J.C., Hohenwallner W., Stein W., Bohnert J., Klein G., Poppe W., Rauscher E. Evaluation of a new  $\alpha$ -amylase assay using 4,6-ethylidene-(G)-1-4-nitrophenyl-(G1)- $\alpha$ -D-maltoheptaoside as substrate. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 1988; 27 (2): 103–113.
13. Lorentz K. IFCC method for measurement of catalytic concentration of enzymes. Part 9. IFCC method for  $\alpha$ -amylase [1,4- $\alpha$ -D-glucan 4-glucanohydrolase, EC 3.2.1.1]. *Indian J. Clin. Biochem.* 1997; 12 (1): 1–24. doi: 10.1007/BF02867950
14. Makise J., Amakawa T., Nakayama T. Problems in the measurement of  $\alpha$ -amylase activity using 4-nitrophenyl maltooligosaccharides as the substrate. *Jpn. J. Clin. Chem.* 1986; 15: 59–67.
15. Dupuy G., Hilaire G., Au C. Rapid determination of  $\alpha$ -amylase activity by use of a new chromogenic substrate. *Clin. Chem.* 1987; 33 (4): 524–528.
16. Яковлева Г.Е., Черемисина К.А. Реагент для определения общей  $\alpha$ -амилазы. Пат. РФ № 2417374; опублик. 27.04.2009.
17. Yakovleva G.E., Cheremisina K.A. Reagent for determination of total  $\alpha$ -amylase activity. Patent RF № 2417374; published 27.04.2009. [In Russian].
18. Яковлева Г.Е., Черемисина К.А. Набор реагентов для определения активности панкреатической  $\alpha$ -амилазы. Пат. РФ № 2417373; опублик. 27.04.2011.
19. Yakovleva G.E., Cheremisina K.A. Reagent for determination of pancreatic  $\alpha$ -amylase activity. Patent RF № 2417373; published 27.04.2009. [In Russian].
20. Morishita Y., Iinuma Y., Nakashima N., Majima K., Mizuguchi K., Kawamura Y. Total and pancreatic amylase measured with 2-Chloro-4-nitrophenyl-4-O- $\beta$ -D-galactopyranosylmaltoside. *Clin. Chem.* 2000; 46 (7): 928–933.
21. Меньшиков В.В. Обеспечение качества лабораторных исследований. Преаналитический этап. М.: Юнимед-пресс, 2003. 312 с.
22. Menshikov V.V. Quality control assurance in clinical laboratory testing: preanalytical phase. Moscow: Yunimed-press, 2003. 312 p. [In Russian].
23. Tietz N.W., Burlina A., Gerhardt W., Junge W., Malfertheiner P., Murai T., Otte M., Stein W., Gerber M., Klein G. Multicenter evaluation of a specific pancreatic isoamylase assay based on a double monoclonal-antibody technique. *Clin. Chem.* 1988; 34 (10): 2096–2102.
24. Carroll J.K., Herrick B., Gipson T., Lee S.P. Acute pancreatitis: diagnosis, prognosis, and treatment. *Am. Fam. Physician*. 2007; 75 (10): 1513–1520.
25. Методические рекомендации «Валидация методов клинических лабораторных исследований». Справ. зав. КДЛ. 2014; 6: 53–68.
26. Guidelines «Validation of clinical laboratory research methods». *Spravochnik zaveduyushchego kliniko-dagnosticheskoy laboratoriyey = Handbook of the Head of Clinical Diagnostic Laboratory*. 2014; 6: 53–68. [In Russian].
27. Контроль качества клинических лабораторных исследований. Часть 1. Пределы допускаемых погрешностей результатов измерения аналитов в клинико-диагностических лабораториях. ГОСТ Р 53133.1-2008. М.: Стандартинформ, 2009. 31 с.
28. Quality control of clinical laboratory tests. Part 1. Error limits of the analyte measurement results in clinical diagnostic laboratories. GOST R 53133.1-2008. Moscow: Standartinform, 2009. 31 p. [In Russian].

**Сведения об авторах:**

**Ксения Александровна Черемисина**, ORCID: 0000-0002-4704-0785, e-mail: cheremisina@vector-best.ru  
**Галина Евгеньевна Яковлева**, к.б.н., ORCID: 0000-0002-6596-3903, e-mail: yakovleva@vector-best.ru  
**Анастасия Васильевна Барабошкина**, ORCID: 0000-0002-4091-4697, e-mail: baraboshkina@vector-best.ru  
**Эдуард Феликсович Аглетдинов**, д.м.н., ORCID: 0000-0002-6256-2020, e-mail: agletdinov@vector-best.ru

**Information about the authors:**

**Ksenia A. Cheremisina**, ORCID: 0000-0002-4704-0785, e-mail: cheremisina@vector-best.ru  
**Galina E. Yakovleva**, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-6596-3903, e-mail: yakovleva@vector-best.ru  
**Anastasia V. Baraboshkina**, ORCID: 0000-0002-4091-4697, e-mail: baraboshkina@vector-best.ru  
**Eduard F. Agletdinov**, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-6256-2020, e-mail: agletdinov@vector-best.ru

*Поступила в редакцию 16.07.2021*

*Принята к публикации 19.07.2021*

*Received 16.07.2021*

*Accepted 19.07.2021*

## Половые гормоны и адаптационный потенциал системы кровообращения у мужчин Европейского и Азиатского Севера

И.Н. Молодовская, Е.В. Типисова, В.А. Аликина, А.Э. Елфимова

ФИЦ комплексного изучения Арктики им. академика Н.П. Лаверова УрО РАН  
163000, г. Архангельск, наб. Северной Двины, 23

### Резюме

В статье представлены результаты, раскрывающие особенности состояния системы «гипоталамус–гипофиз–гонады» и уровня дофамина у практически здоровых мужчин при различном адаптационном потенциале системы кровообращения с учетом возраста и территории проживания. **Материал и методы.** В исследовании участвовали 155 мужчин (90 жителей Европейского Севера (Архангельская область) и 65 жителей Азиатского Севера (Ямало-Ненецкий автономный округ)) в возрасте 22–59 лет. Сывороточный уровень гормонов системы «гипоталамус–гипофиз–гонады» определяли методами иммуноферментного и радиоиммунологического *in vitro* анализа. Вычислялся адаптационный потенциал по Р.М. Баевскому. **Результаты и их обсуждение.** Выявлены функциональное напряжение механизмов адаптации системы кровообращения у мужчин Европейского Севера и неудовлетворительная адаптация у мужчин Азиатского Севера. В исследуемых регионах Севера отсутствуют люди с хорошей и удовлетворительной адаптацией, а группа лиц со срывом адаптации обнаружена только на Азиатском Севере у мужчин в возрасте 45–59 лет, что позволяет отнести данных испытуемых к группе риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. У мужчин Европейского Севера неудовлетворительная адаптация сочетается с повышением концентрации пролактина (в возрасте 22–44 лет) и фоллитропина (в возрасте 45–59 лет) и снижением уровня глобулина, связывающего половые гормоны (в возрасте 22–44 лет). К ключевым маркерам срыва адаптации у мужчин Азиатского Севера в возрасте 45–59 лет можно отнести снижение содержания общего и свободного тестостерона. При анализе данных всей обследованной популяции мужчин в возрасте 22–59 лет отмечено повышение ароматазной активности на фоне снижения уровня тестостерона у мужчин Европейского Севера с 4-й степенью адаптационного потенциала и Азиатского Севера с 5-й степенью адаптационного потенциала, что можно рассматривать в качестве компенсаторной реакции для сохранения функции сердечно-сосудистой системы.

**Ключевые слова:** дофамин, половые гормоны, адаптационный потенциал, Архангельская область, Ямало-Ненецкий автономный округ.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Благодарности.** Авторы выражают благодарность сотрудникам ГКУ ЯНАО «Научный центр изучения Арктики» (г. Надым) в лице д.м.н. А.А. Лобанова, к.м.н. А.И. Попова, к.м.н. С.В. Андропова, Р.А. Кочкина за оказанную помощь в сборе биологического материала на территории ЯНАО.

**Финансирование.** Работа выполнена в соответствии с планом ФНИР (фундаментальных научно-исследовательских работ) ФГБУН ФИЦ комплексного изучения Арктики им. академика Н.П. Лаверова УрО РАН по теме «Выяснение модулирующего влияния содержания катехоламинов в крови на гормональный профиль у человека и гидробионтов Европейского Севера» (номер гос. регистрации AAAA-A19-119120990060-0).

**Автор для переписки:** Молодовская И.Н., e-mail: pushistiy-86@mail.ru

**Для цитирования:** Молодовская И.Н., Типисова Е.В., Аликина В.А., Елфимова А.Э. Половые гормоны и адаптационный потенциал системы кровообращения у мужчин Европейского и Азиатского Севера. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2021; 41 (4): 86–94. doi: 10.18699/SSMJ20210412

## Sex hormones and adaptive potential of the circulatory system in men of the European and Asian North

I.N. Molodovskaya, E.V. Tipisova, V.A. Alikina, A.E. Elfimova

N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research of UrB RAS  
163000, Arkhangelsk, Severnaya Dvina emb., 23

## Abstract

The article presents the results that reveal the features of the state of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis and the level of dopamine in apparently healthy men with different adaptive potential of the circulatory system, taking into account age and territory of residence. Material and methods. The study involved 155 men (90 residents of the European North (Arkhangelsk Oblast) and 65 residents of the Asian North (Yamalo-Nenets Autonomous Okrug)) aged 22–59 years. Serum hormone levels of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis were determined by enzyme immunoassay and radioimmunoassay in vitro analysis. The adaptive potential was calculated according to R.M. Baevsky. Results and its discussion. The functional tension of the mechanisms of adaptation of the circulatory system in men of the European North and unsatisfactory adaptation in men of the Asian North were revealed. In the studied regions of the North, there are no people with good and satisfactory adaptation, and the group of people with a breakdown in adaptation was identified only in the Asian North in men aged 45–59 years, which allows us to classify these subjects as a risk group for developing cardiovascular diseases. In men of the European North, the unsatisfactory adaptation was combined with an increase in the levels of prolactin (at the age of 22–44 years) and follitropin (at the age of 45–59 years) and a decrease in the level of sex hormone-binding globulin (at the age of 22–44 years). A decrease in the levels of total and free testosterone can be attributed to the key markers of failure of adaptation in men of the Asian North aged of 45–59 years. When analyzing the data of the entire surveyed population of men aged 22–59 years, an increase in aromatase activity was noted against the background of a decrease in testosterone levels in men of the European North with the 4th degree of adaptive potential and in men of the Asian North with the 5th degree of adaptive potential, which can be considered as a compensatory reaction to preserve the function of the cardiovascular system.

**Key words:** dopamine, sex hormones, adaptive potential, Arkhangelsk Oblast, Yamalo-Nenets Autonomous Okrug.

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

**Acknowledgments.** The authors are grateful to the staff of the State Scientific Institution of Yamalo-Nenets Autonomous Okrug «Scientific center of Arctic research» (Nadym) in the person of A.A. Lobanov, candidate of medical sciences A.I. Popov, candidate of medical sciences S.V. Andronov, R.A. Kochkin for the assistance in collecting biological material in the territory of the Yamalo-Nenets Autonomous Okrug.

**Financing.** The reported study was funded by the N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research of UrB RAS according to the research project: «Elucidation of the modulating effect of the catecholamine levels on the hormonal profile in humans and aquatic organisms of the European North» (AAAA-A19-119120990060-0).

**Correspondence author:** Molodovskaya I.N., e-mail: pushistiy-86@mail.ru

**Citation:** Molodovskaya I.N., Tipisova E.V., Alikina V.A., Elfimova A.E. Sex hormones and adaptive potential of the circulatory system in men of the European and Asian North. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2021; 41 (4): 86–94. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210412

## Введение

Проживание человека на арктических территориях сопряжено с воздействием на него разнообразных экстремальных факторов – сурового климата, атмосферных загрязнений, профессиональных вредностей, эмоциональных стрессов и т.д. Ограничение физиологических резервов адаптации организма ввиду воздействия комплекса внешних факторов может приводить, согласно Р.М. Баевскому, к предболезни и болезни [1]. Одной из ключевых проблем для здоровья населения северных территорий является недостаточная функция сердечно-сосудистой системы, характеризующаяся более тяжелым течением и быстрым прогрессированием. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – самая частая причина смерти во всем мире [2].

Адаптационный потенциал (АП), определенный по методу Р.М. Баевского, является удобным и широко используемым показателем для оценки состояния сердечно-сосудистой системы.

В настоящее время его активно используют в исследованиях приспособляемости школьников и студентов к учебному процессу [3, 4], влияния физических и психоэмоциональных нагрузок тренировочной и соревновательной деятельности у спортсменов различных квалификаций [5], при оценке эффективности применения различных биологически активных добавок [6] и т.д. В связи с этим не теряет своей актуальности изучение особенностей АП и у взрослого работоспособного мужского населения, обеспечивающего экономическую стабильность северных регионов РФ, особенно в контексте изменения уровня половых гормонов с учетом возраста и степени АП. В более ранних работах, посвященных изучению АП жителей Севера, показан рост напряжения адаптационных механизмов системы кровообращения в широтном направлении: при продвижении на север за границу полярного круга [7, 8].

Исследования последних нескольких десятилетий были сосредоточены на влиянии половых стероидных гормонов, в частности эстрадиола, на

сердечно-сосудистую систему. Хорошо известно, что частота ССЗ значительно ниже у женщин по сравнению с мужчинами того же возраста [9]. В то же время есть сведения о модулирующем влиянии эстрадиола на ССЗ у мужчин [10]. Дефицит эстрадиола у мужчин из-за мутации гена ароматазы связан с повышением уровня общего холестерина, развитием инсулинрезистентности, уменьшением толерантности к глюкозе, сахарным диабетом 2 типа и нарушением вазодилатации [11–13]. Вместе с тем физиологические концентрации эстрадиола могут снизить риск ССЗ у мужчин. Так, мужчины с аномально низким ( $\leq 13$  пг/мл или 0,05 нмоль/л) и аномально высоким ( $\geq 37$  пг/мл или 0,14 нмоль/л) содержанием эстрадиола имеют наибольший уровень смертности от застойной сердечной недостаточности [14]. Напротив, у людей с концентрацией эстрадиола в диапазоне 22–30 пг/мл (0,08–0,11 нмоль/л) количество смертей за 3-летний период минимально.

Согласно представлениям ряда авторов, низкий уровень тестостерона может быть связан с повышенным риском ССЗ и увеличением заболеваемости и смертности мужчин [15, 16]. Наряду с этим в клинических исследованиях применение андрогенной депривации у пациентов с раком простаты связано с увеличением частоты ССЗ. Негативное действие данной терапии на сердечно-сосудистую систему связано не только с потерей тестостерона, но и с повышением концентрации гонадотропин-рилизинг-гормона и фоллитропина (ФСГ) [17]. Глобулин, связывающий половые гормоны (ГСПГ), модулируя баланс биологической доступности тестостерона и эстрадиола, может оказывать сильное влияние на риск ССЗ [18].

Известно, что плазматический дофамин вызывает сосудорасширение и снижение сердечной недостаточности, что приводит к уменьшению артериального давления и увеличению сократимости сердца. Более высокие концентрации дофамина могут действовать не только на дофаминергические рецепторы, но также на  $\beta$ - и  $\alpha$ -адренорецепторы: первые способствуют увеличению сократимости сердца, последние – вазоконстрикции и повышению артериального давления [19], поэтому дофаминовые инфузии широко используются для лечения ССЗ в отделениях интенсивной терапии [20].

В связи с вышеперечисленным целью работы заключалась в получении сведений о соотношении уровней дофамина, показателей системы «гипоталамус–гипофиз–гонады» у мужчин Арктической зоны РФ с учетом территории проживания и степени адаптационного потенциала.

## Материал и методы

В период увеличения продолжительности светового дня (март) выполнено аналитическое поперечное неконтролируемое исследование с участием 90 мужчин, проживающих в Архангельской области (пос. Нельмин-Нос НАО ( $67^{\circ}58'$  с.ш.), муниципальное образование «Совольское» ( $65^{\circ}17'$  с.ш.), муниципальное образование «Соянское» ( $65^{\circ}46'$  с.ш.), с. Долгощелье ( $66^{\circ}05'$  с.ш.) Мезенского района) и 65 мужчин, проживающих в Ямало-Ненецком автономном округе (г. Надым ( $65^{\circ}32'$  с.ш.) Надымского района ЯНАО, с. Се-Яха Ямальского района ЯНАО ( $70^{\circ}10'$  с.ш.), пос. Гыда Тазовского района ЯНАО ( $70^{\circ}53'$  с.ш.), пос. Тазовский Тазовского района ЯНАО ( $67^{\circ}27'$  с.ш.)). Все обследованные родились и постоянно проживали на Севере не менее чем в трех поколениях.

Была предпринята попытка сравнить уровень половых гормонов, дофамина и величину АП у мужчин, которые постоянно проживают на двух территориях, относящихся к Арктической зоне РФ, но отличающихся по климатическим условиям. Согласно дневнику наблюдений, среднемесячная температура воздуха в марте на Азиатском Севере (пос. Тазовский Тазовского района ЯНАО) и на Европейском Севере (пос. Нельмин-Нос НАО) составила соответственно  $-20^{\circ}\text{C}$  и  $-11^{\circ}\text{C}$ . Более длительное холодное воздействие на организм в азиатской части Арктической зоны РФ может отразиться не только на активности ряда гормональных систем, но и на механизмах адаптации со стороны сердечно-сосудистой системы. Кроме того, присутствуют некоторые отличия в питании, являющемся необходимым компонентом для нормального функционирования всего организма человека [21]. Эти факторы могут способствовать различиям в эндокринном профиле у лиц, проживающих на территориях Азиатского и Европейского Севера.

В соответствии с классификацией ВОЗ мужчины были разделены на группы лиц молодого (22–44 лет) и среднего (45–59 лет) возраста. Критериями исключения являлись наличие в анамнезе эндокринной патологии, тяжелая сердечная недостаточность, низкий ( $< 17$  кг/м<sup>2</sup>) или высокий ( $> 25$  кг/м<sup>2</sup>) индекс массы тела, инфекционные заболевания.

Все исследования осуществлялись добровольно с получением письменного информированного согласия волонтеров и в соответствии с документом «Этические принципы медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта исследования» (Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации 1964 г.

с изменениями и дополнениями 2013 г.), с одобрения Комиссии по биомедицинской этике при Институте физиологии природных адаптаций ФГБУН ФИЦ комплексного изучения Арктики РАН (протокол № 2 от 04.11.2016).

Образцы крови для исследования получали в утренние часы путем венепункции поверхностных вен локтевого сгиба в пробирки типа «IMPROVACUTER». Методом иммуноферментного *in vitro* анализа на планшетном автоанализаторе ELISYS Uno (Human GmbH, Германия) в сыворотке крови определяли содержание ФСГ, лютропина (ЛГ), пролактина (ООО «Хема», Россия), прогестерона, тестостерона (ООО «Хема», Россия), свободного тестостерона и ГСПГ (DRG Instruments GmbH, Германия), в плазме крови – уровень дофамина наборами фирмы «Labor Diagnostika Nord» (Германия). Методом радиоиммунологического *in vitro* анализа на установке «АРИАН» (ООО «Витако», Россия) определяли концентрацию эстрадиола наборами фирмы «Immunotech» (Чехия). За физиологически оптимальные значения принимали предлагаемые нормативы для соответствующих коммерческих тест-наборов. Для оценки ароматазной активности в периферических тканях рассчитывали индекс тестостерон/эстрадиол.

Для оценки количественных показателей на предмет соответствия нормальному распределению использовали критерий Шапиро – Уилка. В большинстве случаев существуют отличия распределения признака от нормального вида, поэтому применяли непараметрические критерии анализа, данные представляли в виде медианы (Me), 10-го и 90-го перцентиля (Me ( $P_{10}$ ;  $P_{90}$ )). Предварительную оценку статистически значимых различий между тремя независимыми группами проводили с использованием непараметрического анализа Краскела – Уоллиса (H-тест), апостериорное сравнение – с помощью критерия Манна – Уитни. Для снижения вероятности ошибки 1-го типа в попарных сравнениях дополнительно рассчитывался новый критический уровень статистической значимости ( $p = 1 - 0,95^{1/3} = 1 - 0,983 = 0,017$ ). Выполнено исследование связей признаков с применением рангового коэффициента корреляции Спирмена.

Было выдвинуто предположение, что уровень гормонов гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы и дофамина будет различаться у мужчин с разной величиной АП, рассчитанного по предложенной Р.М. Баевским и А.П. Берсеновой формуле [1]:

$$АП = 0,011(ЧСС) + 0,014(САД) + 0,008(ДАД) + 0,014(V) + 0,009(МТ) - 0,009(P) - 0,27,$$

где АП – степень адаптационного потенциала; ЧСС – частота сердечных сокращений; САД и ДАД – соответственно систолическое и диастолическое артериальное давление; V – возраст (лет); МТ – масса тела (кг); P – рост (см).

По результатам расчетов оценивали величину АП: 1 – хорошая адаптация ( $АП < 2$  усл. ед.); 2 – удовлетворительная адаптация ( $АП = 2,10$  усл. ед.), достаточные функциональные возможности системы кровообращения; 3 – функциональное напряжение механизмов адаптации ( $АП = 2,11-3,20$  усл. ед.); 4 – неудовлетворительная адаптация ( $АП = 3,21-4,30$  усл. ед.) – снижение функциональных возможностей системы кровообращения с недостаточной приспособляемой реакцией к нагрузкам; 5 – срыв адаптации ( $АП > 4,30$  усл. ед.), резкое снижение функциональных возможностей системы кровообращения с явлением срыва механизмов адаптации целостного организма.

## Результаты

Анализ состояния адаптации системы кровообращения у обследованной части мужской популяции Европейского Севера показал, что медиана значений АП составила 3,0 (2,3–3,9) усл. ед., что соответствует функциональному напряжению механизмов адаптации и относится к донозологическим состояниям. В то же время медиана значений АП у мужчин Азиатского Севера составила 3,3 (2,4–4,3) усл. ед., что соответствует неудовлетворительной адаптации и может указывать на снижение функциональных возможностей системы кровообращения с недостаточной приспособляемой реакцией к нагрузкам. На Европейском Севере третья степень АП (функциональное напряжение механизмов адаптации) характерна для 57 %, четвертая (неудовлетворительная адаптация) – для 43 %, при этом отсутствуют лица с хорошей и удовлетворительной адаптацией и срывом адаптации. Среди обследованных мужчин Азиатского Севера не выявлено лиц с хорошей и удовлетворительной адаптацией, а напряжение механизмов адаптации зарегистрировано у 35 % обследованных, неудовлетворительная адаптация – у 56 %, и 3 % лиц относились к группе со срывом адаптации.

В группе лиц с неудовлетворительной адаптацией (4-й степенью АП) по сравнению с группой лиц с функциональным напряжением механизмов адаптации (3-й степенью АП) статистически значимо больше содержание пролактина и меньше концентрация ГСПГ у мужчин Европейского Севера в возрасте 21–44 лет, выше уровень ФСГ у лиц в возрасте 45–59 лет (табл. 1).

**Таблица 1.** Содержание гормонов у мужчин Европейского Севера с разной величиной АП

**Table 1.** Hormone content in men of the European North with varying adaptive potential values

| Содержание гормона<br>(норматив)        | Молодой возраст ( $n = 38$ ) |                       |        | Средний возраст ( $n = 52$ ) |                        |        |
|-----------------------------------------|------------------------------|-----------------------|--------|------------------------------|------------------------|--------|
|                                         | Величина АП                  |                       | $p$    | Величина АП                  |                        | $p$    |
|                                         | 3                            | 4                     |        | 3                            | 4                      |        |
| ФСГ (1–14 МЕ/л)                         | 5,6<br>(3,6; 10,0)           | 6,0<br>(3,2; 7,3)     | $>0,1$ | 5,6<br>(4,1; 9,3)            | 8,8<br>(5,9; 16,7)     | 0,02   |
| Лютропин (0,7–7,4 МЕ/л)                 | 5,5<br>(2,5; 9,4)            | 3,8<br>(1,7; 5,9)     | $>0,1$ | 6,0<br>(2,9; 9,1)            | 7,8<br>(4,5; 16,0)     | $>0,1$ |
| Прогестерон<br>(0,32–3,18 нмоль/л)      | 2,4<br>(1,2; 8,8)            | 2,2<br>(0,8; 7,5)     | $>0,1$ | 4,7<br>(1,4; 7,6)            | 4,0<br>(0,7; 8,0)      | $>0,1$ |
| Пролактин (1,8–17 нг/мл)                | 13,2<br>(7,3; 37,7)          | 36,6<br>(10,4; 47,5)  | 0,01   | 9,7<br>(4,4; 23,4)           | 8,1<br>(5,9; 22,9)     | $>0,1$ |
| Свободный тестостерон<br>(4,5–42 пг/мл) | 15,5<br>(11,6; 28,3)         | 13,5<br>(0,9; 20,2)   | $>0,1$ | 14,4<br>(10,5; 29,4)         | 13,6<br>(8,7; 16,8)    | $>0,1$ |
| Тестостерон<br>(12,15–29,8 нмоль/л)     | 20,5<br>(12,7; 38,0)         | 16,3<br>(9,5; 34,2)   | $>0,1$ | 20,3<br>(14,6; 42,7)         | 16,6<br>(9,1; 30,4)    | $>0,1$ |
| Эстрадиол<br>(0,06–0,22 нмоль/л)        | 0,15<br>(0,1; 0,3)           | 0,18<br>(0,1; 0,3)    | $>0,1$ | 0,16<br>(0,10; 0,25)         | 0,15<br>(0,12; 0,29)   | $>0,1$ |
| Тестостерон/эстрадиол,<br>усл. ед.      | 125,6<br>(57,8; 380,0)       | 84,4<br>(39,7; 213,8) | $>0,1$ | 123,0<br>(66,3; 341,4)       | 102,6<br>(40,4; 208,4) | $>0,1$ |
| ГСПГ (15–100 нмоль/л)                   | 47,2<br>(30,1; 75,3)         | 29,5<br>(20,4; 36,5)  | 0,01   | 57,5<br>(31,7; 117,3)        | 49,4<br>(20,6; 87,2)   | $>0,1$ |
| Дофамин ( $< 0,653$<br>нмоль/л)         | 0,33<br>(0,0; 0,72)          | 0,34<br>(0,0; 0,48)   | $>0,1$ | 0,41<br>(0,0; 0,46)          | 0,45<br>(0,34; 0,8)    | $>0,1$ |

У мужчин Азиатского Севера в возрасте 45–59 лет в группе лиц со срывом адаптации (5-й степенью АП) по сравнению с группой лиц с неудовлетворительной адаптацией (4-й степенью АП) статистически не значимо ниже значения общего и свободного тестостерона, с учетом критического уровня статистической значимости, равного 0,017, для проведенных трех попарных сравнений (табл. 2). Интересно отметить, что в данной популяции мужчин доля лиц с содержанием дофамина выше нормы составила 30,7 % для группы с 3-й степенью АП, 50 % – для группы с 4-й степенью АП и 66,7 % – для группы с 5-й степенью АП.

При анализе лабораторных данных, полученных от всей обследованной популяции лиц в возрасте 22–59 лет, отмечено снижение уровня общего тестостерона и значения индекса тестостерон/эстрадиол как у мужчин Европейского Севера с 4-й степенью АП ( $p = 0,01$  и  $0,03$  соответственно), так и у мужчин Азиатского Севера с 5-й степенью АП ( $p = 0,02$  и  $0,03$  соответственно).

В результате корреляционного анализа установлено, что у мужчин Европейского Севера величина АП положительно коррелирует с со-

держанием лютропина ( $r = 0,24$ ;  $p = 0,04$ ), прогестерона ( $r = 0,3$ ;  $p = 0,02$ ) и эстрадиола ( $r = 0,22$ ;  $p = 0,04$ ), отрицательно – с концентрацией тестостерона ( $r = -0,32$ ;  $p < 0,01$ ) и индексом тестостерон/эстрадиол ( $r = -0,3$ ;  $p < 0,01$ ). У мужчин Азиатского Севера величина АП отрицательно коррелирует с уровнем пролактина ( $r = -0,26$ ;  $p = 0,04$ ), тестостерона ( $r = -0,26$ ;  $p = 0,04$ ) и индексом тестостерон/эстрадиол ( $r = -0,3$ ;  $p = 0,03$ ).

## Обсуждение

В отличие от ранее опубликованных результатов исследований АП и уровня гормонов системы «гипоталамус–гипофиз–гонады» [7, 8], в данной работе рассмотрена динамика АП у мужчин, проживающих в Арктической зоне РФ, с учетом возраста (молодой и средний, согласно классификации ВОЗ) и территории (Европейский Север (Архангельская область) и Азиатский Север (ЯНАО)). Установлено, что для мужчин Азиатского Севера характерно большее напряжение системы кровообращения, оцененное с помощью АП, по сравнению с мужчинами, проживающими на Европейском Севере. При этом группа людей со срывом адаптации представлена на Азиатском

Таблица 2. Содержание гормонов у мужчин Азиатского Севера с разной величиной АП

Table 2. Hormone content in men of the Asian North with varying adaptive potential values

| Содержание гормона (норматив)        | Молодой возраст ( $n = 33$ ) |                        |      | Средний возраст ( $n = 32$ ) |                        |                        |                  |
|--------------------------------------|------------------------------|------------------------|------|------------------------------|------------------------|------------------------|------------------|
|                                      | Величина АП                  |                        | $p$  | Величина АП                  |                        |                        | $p$              |
|                                      | 3                            | 4                      |      | 3                            | 4                      | 5                      |                  |
| ФСГ (1–14 МЕ/л)                      | 6,1<br>(2,8; 10,3)           | 7,7<br>(3,2; 48,7)     | >0,1 | 6,9<br>(3,8; 11,5)           | 5,9<br>(2,8; 11,2)     | 6,3<br>(5,4; 6,8)      | >0,1             |
| Лютропин (0,7–7,4 МЕ/л)              | 3,4<br>(1,8; 6,0)            | 5,8<br>(2,9; 14,6)     | >0,1 | 5,4<br>(2,3; 10,1)           | 4,9<br>(3,6; 7,9)      | 6,7<br>(4,6; 8,2)      | >0,1             |
| Прогестерон (0,32–3,18 нмоль/л)      | 4,9<br>(2,5; 5,8)            | 5,0<br>(3,2; 6,8)      | >0,1 | 5,0<br>(3,5; 6,1)            | 4,3<br>(3,4; 5,3)      | 5,5<br>(1,5; 6,4)      | >0,1             |
| Пролактин (1,8–17 нг/мл)             | 11,9<br>(5,4; 35,9)          | 9,8<br>(7,0; 20,7)     | >0,1 | 11,5<br>(5,1; 41,5)          | 8,3<br>(6,7; 15,5)     | 13,9<br>(4,2; 24,0)    | >0,1             |
| Свободный тестостерон (4,5–42 пг/мл) | 11,8<br>(0,42; 16,8)         | 13,6<br>(1,3; 18,1)    | >0,1 | 6,9<br>(6,3; 8,9)            | 11,7<br>(0,4; 17,1)    | 6,3<br>(6,3; 10,2)     | $p_{4-5} = 0,04$ |
| Тестостерон (12,15–29,8 нмоль/л)     | 16,5<br>(9,6; 29,0)          | 22,2<br>(2,0; 37,2)    | >0,1 | 13,8<br>(11,9; 17,4)         | 23,4<br>(1,2; 33,8)    | 12,8<br>(12,2; 13,4)   | $p_{4-5} = 0,02$ |
| Эстрадиол (0,06–0,22 нмоль/л)        | 0,20<br>(0,10; 0,25)         | 0,20<br>(0,10; 0,30)   | >0,1 | 0,20<br>(0,20; 0,73)         | 0,20<br>(0,10; 0,30)   | 0,20<br>(0,20; 0,30)   | >0,1             |
| Тестостерон/эстрадиол, усл. ед.      | 117,6<br>(6,2; 323,2)        | 112,7<br>(12,5; 241,4) | >0,1 | 63,7<br>(19,3; 87,0)         | 104,0<br>(11,5; 202,5) | 64,1<br>(40,7; 66,8)   | >0,1             |
| ГСПГ (15–100 нмоль/л)                | 80,2<br>(42,6; 121,4)        | 82,6<br>(51,9; 114,6)  | >0,1 | 61,7<br>(54,0; 73,6)         | 113,2<br>(50,1; 222,6) | 112,3<br>(58,4; 165,7) | >0,1             |
| Дофамин (< 0,653 нмоль/л)            | 0,6<br>(0,13; 0,82)          | 0,65<br>(0,53; 0,86)   | >0,1 | 0,44<br>(0,28; 0,92)         | 0,64<br>(0,27; 0,87)   | 0,8<br>(0,56; 0,9)     | >0,1             |

Севере только в возрасте 45–59 лет, что позволяет отнести данных испытуемых к группе риска развития ССЗ.

Анализ реактивности эндокринной системы позволяет предположить, что при повышении значений АП для мужчин Европейского Севера наиболее значимым является гипофизарное звено системы «гипоталамус–гипофиз–гонады», а именно уровень пролактина (в возрасте 22–44 лет) и ФСГ (в возрасте 45–59 лет). Кроме того, для мужчин молодого возраста характерно снижение содержания ГСПГ при нарастании АП. Наличие рецепторов к ФСГ во внегонадных тканях, включая кости, плаценту, эндометрий, печень и кровеносные сосуды, позволяет предположить у гормона и другие функции, помимо репродуктивных [22, 23]. Исследования связи между уровнем ГСПГ и ССЗ дают противоречивые результаты. Согласно одним данным, снижение концентрации ГСПГ является предиктором заболеваемости инсулинозависимым сахарным диабетом у женщин, но не у мужчин, а также последующего развития ССЗ и общей смертности у женщин в постменопаузе.

ГСПГ – это показатель андрогенизма у женщин и инсулинорезистентности у обоих полов, который может быть полезен в эпидемиологических исследованиях сердечно-сосудистого риска. При этом авторы считают, что у мужчин ГСПГ не позволяет прогнозировать ССЗ [18]. В то же время в многомерных моделях повышенный исходный уровень ГСПГ и более низкое исходное содержание общего тестостерона были независимо связаны с ССЗ [24].

В настоящем исследовании не обнаружено статистически значимого изменения функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы в зависимости от величины АП у мужчин Азиатского Севера в возрасте 22–44 лет. В то же время у лиц в возрасте 45–59 лет к ключевым маркерам, сопровождающим напряжение АП системы кровообращения, можно отнести снижение уровня общего и свободного тестостерона. По мнению некоторых авторов, у мужчин с дефицитом тестостерона наблюдается аномальный липидный профиль, повышение содержания провоспалительных факторов, артери-

альная гипертензия, резистентность к инсулину и эндотелиальная дисфункция. Увеличение концентрации тестостерона может изменить факторы риска ССЗ [25].

Снижение значений индекса тестостерон/эстрадиол у мужчин Европейского Севера с 4-й степенью АП и Азиатского Севера с 5-й степенью АП в возрасте 22–59 лет можно рассматривать в качестве показателя, отражающего повышение активности ароматазы. На фоне снижения уровня тестостерона это, вероятно, является компенсаторной реакцией организма, направленной на сохранение функции сердечно-сосудистой системы. Так, показано, что эстрадиол, образованный в мужском организме, в том числе в результате ароматизации тестостерона, защищает от окислительного стресса и снижает окисление липопротеинов низкой плотности. Эстрадиол также оказывает прямое воздействие на артериальную ткань и модулирует реактивность сосудов посредством синтеза оксида азота и простагландин [26].

Несмотря на отсутствие статистически значимых изменений концентрации дофамина, в популяции мужчин Азиатского Севера доля лиц с содержанием дофамина выше нормы повышалась при возрастании величины АП. Высокая частота встречаемости лиц с повышенными уровнями дофамина, вероятно, обусловлена высокой реактивностью симпатического отдела вегетативной нервной системы в ответ на воздействие факторов окружающей среды. Дофамин, как один из катехоламинов, усиливает выделение жирных кислот из жировой ткани, а также ингибирует секрецию инсулина, повышая тем самым уровень глюкозы [27]. Данные процессы могут способствовать более экономному использованию энергетических депо. Помимо влияния на артериальное давление дофамин может оказывать воздействие на ароматизацию тестостерона в эстрадиол [28], поддерживая таким образом активность ССС.

Таким образом, ухудшение состояния ССС, отраженное нарастанием значения АП, наблюдается в проживающих на разных широтах Европейского Севера популяциях мужчин при продвижении не только за полярный круг, что было продемонстрировано в ранних работах [8], но и в долготном направлении при прохождении границы гор Полярного Урала. Одной из причин этого может быть ужесточение климатических условий как за полярным кругом, так и на северной территории ЯНАО.

Поскольку АП отражает состояние функциональных резервов организма человека и скорость их активации для поддержания необходимого уровня приспособительных реакций, то в даль-

нейшем считается обоснованным предложить комплекс мероприятий для повышения адаптации с использованием различных витаминов и биологически активных добавок как растительного происхождения, так и иммуностропных препаратов направленного действия.

## **Выводы**

В период увеличения продолжительности светового дня напряжение системы кровообращения наблюдается у представителей Азиатского Севера старше 45 лет, где появляется группа со срывом адаптации, что сочетается со снижением уровня общего и свободного тестостерона, в отличие от Европейского Севера, где в тот же период года отсутствуют лица со срывом адаптации.

Яркими маркерами, сопровождающими рост напряжения адаптационных механизмов у мужчин Европейского Севера, являются повышение уровня пролактина и ФСГ, уменьшение содержания ГСПГ при неудовлетворительной адаптации, а у мужчин Азиатского Севера – снижение концентрации общего и свободного тестостерона при срыве адаптации.

Повышение ароматазной активности, оцененной по соотношению тестостерон/эстрадиол, на фоне снижения концентрации тестостерона у мужчин Европейского Севера с 4-й степенью АП и Азиатского Севера с 5-й степенью АП в возрасте 22–59 лет можно рассматривать в качестве компенсаторной реакции для сохранения функции сердечно-сосудистой системы.

Величина АП системы кровообращения нарастает как в широтном, так и в долготном направлении: при продвижении на север за полярный круг и при продвижении в азиатскую часть Севера РФ, проявляясь в большей степени у мужчин старше 45 лет на фоне низкого уровня тестостерона.

## **Список литературы / References**

1. Баевский Р.М., Берсенева А.П. Оценка адаптационных возможностей организма и риска развития заболеваний. М.: Медицина, 1997. 236 с.  
Baevskiy R.M., Berseneva A.P. Assessment of the body's adaptive capabilities and the risk of disease development. Moscow: Meditsina, 1997. 236 p. [In Russian].
2. Regitz-Zagrosek V., Kararigas G. Mechanistic pathways of sex differences in cardiovascular disease. *Physiol. Rev.* 2017; 97 (1): 1–37. doi: 10.1152/physrev.00021.2015
3. Симонова О.И., Сметанникова О.В., Попова Е.В., Ермаков Н.А. Оценка функциональных индексов и уровня здоровья студентов в период

адаптации к обучению в колледже. *Сиб. пед. ж.* 2017; (6): 154–160. doi: 10.15293/1813-4718.1805.15

Simonova O.I., Smetannikova O.V., Popova E.V., Ermakov N.A. Evaluation of functional indices and level of health of students in the period of their adaptation for studies in a college. *Sibirskiy pedagogicheskiy zhurnal = Siberian Pedagogical Journal*. 2017; (6): 154–160. [In Russian]. doi: 10.15293/1813-4718.1805.15

4. Колунин Е.Т., Прокопьев Н.Я., Губин Д.Г., Дуров А.М., Шевцов А.В. Хронобиологические показатели адаптационного потенциала (уровня здоровья) мальчиков 8 лет г. Тюмень на начальном этапе занятий скоростными и скоростно-силовыми видами спорта. *Тюмен. мед. ж.* 2018; 20 (2): 15–17.

Kolunin E.T., Prokopiev N.Ya., Gubin D.G., Durov A.M., Shevtsov A.V. Seasonal features of adaptive capacity in 8-year old boys at the initial stage of training speed and speed-power sports. *Tyumenskiy meditsinskiy zhurnal = Tyumen Medical Journal*. 2018; 20 (2): 15–17. [In Russian].

5. Павлова В.И., Терзи М.С., Сарайкин Д.А. Физиологические и психофизиологические особенности сенсомоторной адаптации у единоборцев разных квалификаций. *Фундам. исслед.* 2014; 6 (7): 1412–1417.

Pavlova V.I., Terzi M.S., Saraykin D.A. Physiological and physiological features of the sensorimotor adaptation in different qualifications combat sportsmen. *Fundamental'nye issledovaniya = Fundamental Research*. 2014; 6 (7): 1412–1417. [In Russian].

6. Чуркин Д.В., Гасендич Е.С., Долгошапко О.Н., Ластков Д.О. Оценка эффективности применения комплекса биологически активных добавок при адаптации военнослужащих после перенесенной пневмонии. *Мед. в Кузбассе*. 2016; 15 (4): 9–13.

Churkin D.V., Gasendich E.S., Dolgoshapko O.N., Lastkov D.O. Assessment of the effectiveness of biologically active additives complex in the adaptation of the military after pneumonia. *Meditsina v Kuzbasse = Medicine in Kuzbass*. 2016; 15 (4): 9–13. [In Russian].

7. Горенко И.Н., Киприянова К.Е., Типисова Е.В. Адаптационный потенциал и его взаимосвязь с половыми гормонами и дофамином у мужчин с. Несь (Ненецкий автономный округ). *Ж. мед.-биол. исслед.* 2018; 6 (2): 105–114. doi: 10.17238/issn2542-1298.2018.6.2.105

Gorenko I.N., Kipriyanova K.E., Tipisova E.V. Adaptive potential and its correlation with sex hormones and dopamine in men from Nes village (Nenets Autonomous Area). *Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovaniy = Journal of Medical and Biological Research*. 2018; 6 (2): 105–114. [In Russian]. doi: 10.17238/issn2542-1298.2018.6.2.105

8. Молодовская И.Н. Функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы у здоровых мужчин с разным адаптационным потенциалом. *Клин. лаб. диагност.* 2021; 66 (1): 10–14. doi: 10.18821/0869-2084-2021-66-1-10-14

Molodovskaya I.N. Functional state of the hypothalamus-pituitary-gonad axis in healthy men with various adaptation potential. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2021; 66 (1): 10–14. [In Russian]. doi: 10.18821/0869-2084-2021-66-1-10-14

9. Gao Z., Chen Z., Sun A., Deng X. Gender differences in cardiovascular disease. *Med. Nov. Technol. Devices*. 2019; 4: 1000252. doi: 10.1016/j.medntd.2019.100025

10. Cooke P.S., Nanjappa M.K., Ko C., Prins G.S., Hess R.A. Estrogens in male physiology. *Physiol. Rev*. 2017; 97: 995–1043. doi: 10.1152/physrev.00018.2016

11. Carani C., Qin K., Simoni M., Faustini-Fustini M., Serpente S., Boyd J., Korach K.S., Simpson E.R. Effect of testosterone and estradiol in a man with aromatase deficiency. *N. Engl. J. Med*. 1997; 337: 91–95. doi: 10.1056/NEJM199707103370204

12. Vikan T., Schirmer H., Njolstad I., Svartberg J. Low testosterone and sex hormone-binding globulin levels and high estradiol levels are independent predictors of type 2 diabetes in men. *Eur. J. Endocrinol*. 2010; 162: 747–754. doi: 10.1530/EJE-09-0943

13. Sudhir K., Chou T.M., Messina L.M., Hutchison S.J., Korach K.S., Chatterjee K., Rubanyi G.M. Endothelial dysfunction in a man with disruptive mutation in oestrogen-receptor gene. *Lancet*. 1997; 349 (9059): 1146–1147. doi: 10.1016/S0140-6736(05)63022-X

14. Jankowska E.A., Rozentryt P., Ponikowska B., Hartmann O., Kustrzycka-Kratochwil D., Reczuch K., Nowak J., Borodulin-Nadzieja L., Polonski L., Banasiak W., Poole-Wilson P.A., Anker S.D., Ponikowski P. Circulating estradiol and mortality in men with systolic chronic heart failure. *JAMA*. 2009; 301 (18): 1892–1901. doi: 10.1001/jama.2009.639

15. Yeap B.B. Androgens and cardiovascular disease. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes*. 2010; 17 (3): 269–276. doi: 10.1097/MED.0b013e3283383031

16. Tirabassi G., Gioia A., Giovannini L., Boskaro M., Corona G., Carpi A., Maggi M., Balercia G. Testosterone and cardiovascular risk. *Inter. Emerg. Med*. 2013; 8 (1): 65–69. doi: 10.1007/s11739-013-0914-1

17. Crawford D., Schally A.V., Pinthus J.H., Block N.L., Rick F.G., Garnick M.B., Eckel R.H., Keane T.E., Shore N.D., Dahdal D.N., Beveridge T.J.R., Marshall D.C. The potential role of follicle-stimulating hormone in the cardiovascular, metabolic, skeletal, and cognitive effects associated with androgen deprivation therapy. *Urol. Oncol*. 2017; 35 (5): 183–191. doi: 10.1016/j.urolonc.2017.01.025

18. Pugeat M., Moulin P., Cousin P., Fimbel S., Nicolas M.H., Crave J.C., Lejeune H. Interrelations between sex hormone-binding globulin (SHBG), plasma lipoproteins and cardiovascular risk. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol*. 1995; 53 (1–6): 567–572. doi: 10.1016/0960-0760(95)00102-6

19. Cosentino M., Kustrimovic N., Marino F. Endogenous catecholamines in immune cells: Discovery,

functions and clinical potential as therapeutic targets [Electronic resource]. *Brain Immune: Trends in Neuroendocrine Immunology*. 2013. Available at: <http://www.brainimmune.com/endogenous-catecholamines-in-immune-cells-discovery-functions-and-clinical-potential-as-pharmacotherapeutic-targets-3/>

20. McGrath B.P., Wang X.Q. Dopamine: clinical applications iii. cardiovascular. *Aust. Prescriber*. 1994; 17 (2): 44–45. doi: 10.18773/austprescr.1994.050

21. Севостьянова Е.В. Особенности липидного и углеводного метаболизма человека на Севере (литературный обзор). *Бюл. сиб. мед.* 2013; 12 (1). 93–100. doi: 10.20538/1682-0363-2013-1-

Sevostyanova Y.V. Some features of human lipid and carbohydrate metabolism in the North. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*. 2013; 12 (1). 93–100. [In Russian]. doi: 10.20538/1682-0363-2013-1-

22. Chu C., Xu B., Huang W. A study on expression of FSH and its effects on the secretion of insulin and glucagon in rat pancreas. *Tissue Cell*. 2010; 42: 370–375. doi: 10.1016/j.tice.2010.09.001

23. Ulloa-Aguirre A., Zarinan T. The Follitropin receptor: Matching structure and function. *Mol. Pharmacol.* 2016; 90: 596–608. doi: 10.1124/mol.116.104398

24. Gyawali P., Martin S.A., Heilbronn L.K., Vincent A.D., Jenkins A.J., Januszewski A.S., Adams R.G.T., O'Loughlin P.D., Wittert G.A. Higher serum sex hormone-binding globulin levels are associated with incident cardiovascular disease in men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2019; 104 (12): 6301–6315. doi: 10.1210/je.2019-01317

25. Herring M.J., Oskui P.M., Hale S.L., Kloner R.A. Testosterone and the cardiovascular system: a comprehensive review of the basic science literature. *J. Am. Heart Assoc.* 2013; 2 (4): e000271. doi: 10.1161/JAHA.113.000271

26. Subbiah M.T.R. Estrogen replacement therapy and cardioprotection: mechanisms and controversies. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2002; 35 (3): 271–276. doi: 10.1590/S0100-879X2002000300001

27. Shalaby A., Eliwa K.A.A., Hassan A.M., El-Fiky M. Sex differences in some physiological effects of cold season or short-term cold exposure in adult albino rat. *Endocrinol. Metab. Synd.* 2015; 4 (1): 159–165. doi: 10.4172/2161-1017.1000159

28. Xing L., Esau C., Trudeau V.L. Direct regulation of aromatase B expression by 17 $\beta$ -estradiol and dopamine D1 receptor agonist in adult radial glial cells. *Front. Neurosci.* 2016; 9: 504. doi: 10.3389/fnins.2015.00504

#### Сведения об авторах:

**Ирина Николаевна Молодовская**, к.б.н., ORCID: 0000-0003-3097-9427, e-mail: [pushistiy-86@mail.ru](mailto:pushistiy-86@mail.ru)

**Елена Васильевна Типисова**, д.б.н., ORCID: 0000-0003-2097-3806, e-mail: [tipisova@rambler.ru](mailto:tipisova@rambler.ru)

**Виктория Анатольевна Аликина**, к.б.н., ORCID: 0000-0002-0818-7274, e-mail: [victoria-popcova@yandex.ru](mailto:victoria-popcova@yandex.ru)

**Александра Эдуардовна Елфимова**, к.б.н., ORCID: 0000-0003-2519-1600, e-mail: [a.elfimova86@mail.ru](mailto:a.elfimova86@mail.ru)

#### Information about the authors:

**Irina N. Molodovskaya**, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-3097-9427, e-mail: [pushistiy-86@mail.ru](mailto:pushistiy-86@mail.ru)

**Elena V. Tipisova**, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0003-2097-3806, e-mail: [tipisova@rambler.ru](mailto:tipisova@rambler.ru)

**Viktoriya A. Alikina**, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-0818-7274, e-mail: [victoria-popcova@yandex.ru](mailto:victoria-popcova@yandex.ru)

**Alexandra E. Elfimova**, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-2519-1600, e-mail: [a.elfimova86@mail.ru](mailto:a.elfimova86@mail.ru)

Поступила в редакцию 11.03.2021

После доработки 07.04.2021

Принята к публикации 30.04.2021

Received 11.03.2021

Revision received 07.04.2021

Accepted 30.04.2021

## Отношение к своему здоровью в открытой популяции среднеурбанизированного города Западной Сибири, ассоциации с распространенностью ИБС: гендерные особенности

А.М. Акимов<sup>1</sup>, М.М. Каюмова<sup>1</sup>, Е.И. Гакова<sup>1</sup>, А.А. Гакова<sup>1</sup>, Е.В. Акимова<sup>1</sup>, В.В. Гафаров<sup>2</sup>, В.А. Кузнецов<sup>1</sup>, М.И. Бессонова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Тюменский кардиологический научный центр – филиал Томского национального исследовательского медицинского центра РАН

625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 111

<sup>2</sup> НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН  
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

### Резюме

Доказана обоснованность использования субъективно-объективного показателя здоровья в качестве значимого параметра его ассоциации с распространенностью ИБС. Вместе с тем данный показатель, и прежде всего отношение к своему здоровью, признан индикатором образа жизни, устанавливающим интерпретацию конвенционных факторов риска ИБС и заинтересованность в превентивных мероприятиях на популяционном уровне. **Цель исследования** – определение отношения к своему здоровью лиц разных возрастных диапазонов и с наличием или отсутствием ИБС в открытой популяции среднеурбанизированного города Западной Сибири в гендерном аспекте. **Материал и методы.** В рамках двух кардиологических скринингов на неорганизованных субпопуляциях мужчин и женщин 25–64 лет г. Тюмени (с откликами 85,0 и 70,3 % соответственно) проведены кросс-секционные исследования. Выделение различных форм ИБС осуществлялось на основании стандартных эпидемиологических методов, группа сравнения определялась как отсутствие ИБС. Отношение населения к своему здоровью устанавливалась при использовании стандартизированной анкеты ВОЗ «МОНИКА–психосоциальная» «Знание и отношение к своему здоровью». **Результаты.** В открытой популяции среднеурбанизированного города Западной Сибири с преимуществом у женщин установлен низкий уровень отношения к своему здоровью, такое гендерное превалирование имело место в третьем, четвертом и шестом десятилетиях жизни. Негативное отношение к своему здоровью у лиц обоего пола определялось преимущественно в группах с наличием ИБС, у женщин тенденция к снижению ответственности за свое здоровье была более выраженной по сравнению с мужчинами. **Заключение.** При планировании профилактической программы для населения среднеурбанизированного города Западной Сибири с учетом приоритетного воздействия на субъективно-объективный показатель здоровья населения реализации популяционной стратегии, вероятно, будет недостаточно. Учитывая полученные закономерности роста негативного отношения к своему здоровью среди женщин, особенно в группах с наличием ИБС, наряду с популяционной стратегией оптимальным будет использование стратегии высокого риска.

**Ключевые слова:** отношение к здоровью, ИБС, эпидемиологическое исследование, гендерные особенности.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки:** Акимов А.М., e-mail: akimovam@infarkta.net

**Для цитирования:** Акимов А.М., Каюмова М.М., Гакова Е.И., Гакова А.А., Акимова Е.В., Гафаров В.В., Кузнецов В.А., Бессонова М.И. Отношение к своему здоровью в открытой популяции среднеурбанизированного города Западной Сибири, ассоциации с распространенностью ИБС: гендерные особенности. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2021; 41 (4): 95–102. doi: 10.18699/SSMJ20210413

## Attitude to the health in the open population of a medium-urbanized city of Western Siberia, association with the prevalence of CHD: gender features

A.M. Akimov<sup>1</sup>, M.M. Kayumova<sup>1</sup>, E.I. Gakova<sup>1</sup>, A.A. Gakova<sup>1</sup>, E.V. Akimova<sup>1</sup>, V.V. Gafarov<sup>2</sup>, V.A. Kuznetsov<sup>1</sup>, M.I. Bessonova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Tyumen Cardiology Research Center of Tomsk National Research Medical Center  
Russian Academy of Science  
625026, Tyumen, Melnikayte str., 111

<sup>2</sup> Research Institute of Internal and Prevention Medicine – Branch of Federal Research Center Institute  
of Cytology and Genetics of SB RAS  
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1

## Abstract

The validity of the use of a subjective-objective indicator of health as a significant indicator of its association with the prevalence of coronary artery disease is shown in both domestic and foreign scientific literature. At the same time, the subjective-objective indicator of health, and first of all, the attitude to one's health, is recognized as an indicator of a lifestyle that establishes the interpretation of conventional risk factors for coronary artery disease and interest in preventive measures at the population level. **Purpose:** to determine the attitude towards one's health in the age range and in groups with and without coronary artery disease in an open population of a medium-urbanized city of Western Siberia in terms of gender. **Material and methods.** Cross-sectional studies were carried out in the framework of two cardiac screenings on unorganized subpopulations of men and women 25–64 years old in Tyumen (with responses 85.0 and 70.3 %, respectively). The isolation of various forms of coronary heart disease was carried out on the basis of standard epidemiological methods, the comparison group was defined as the absence of coronary heart disease. The attitude of the population to their health was established using a rigidly standardized WHO questionnaire MONICA-psychosocial «Knowledge and attitude to the health». **Results.** In the open population of a moderately urbanized city of Western Siberia, with a predominance among women, a low level of attitude towards their health was established, the prevalence of low responsibility for their health in the gender aspect took place in the third, fourth and sixth decades of life. Negative attitudes towards their health among persons of both sexes were determined mainly in groups with CHD; in women, the tendency towards a decrease in responsibility for their health was more pronounced than in men. **Conclusion.** When planning a preventive program for the population of a medium-urbanized city of Western Siberia, taking into account the priority impact on the subjective-objective indicator of population health, the implementation of the population strategy will probably not be enough. Taking into consideration the obtained regularities of the growth of negative attitudes towards their health among women, especially in groups with the presence of coronary heart disease, along with the population strategy, it would be optimal to use a high-risk strategy.

---

**Key words:** attitude to the health, ischemic heart disease, epidemiological research, gender characteristics.

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

**Correspondence author:** Akimov A.M., e-mail: akimovam@infarkta.net

**Citation:** Akimov A.M., Kayumova M.M., Gakova E.I., Gakova A.A., Akimova E.V., Gafarov V.V., Kuznetsov V.A., Bessonova M.I. Attitude to the health in the open population of a medium-urbanized city of Western Siberia, association with the prevalence of CHD: gender features. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2021; 41 (4): 95–102. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210413

## Введение

При определении популяционных закономерностей по ассоциативным взаимосвязям ИБС с субъективно-объективным показателем здоровья населения – отношением к своему здоровью – гендерный подход является основой формирования определенных стереотипов поведения для лиц разного пола и связанных с этим физиологических особенностей и социальных ролей [1–3]. При этом биомедицинский подход для планирования превентивных мероприятий концептуально оказывается малоэффективным, так как биологические гендерные признаки показывают не паттерн поведения в целом, а лишь отдельные состояния и реакции организма [4, 5].

Субъективно-объективный показатель здоровья населения представляет собой комплекс медицинских и социальных аспектов, отражающих, в частности, отношение к своему здоровью, а также уровень вовлеченности в процесс его укрепления, самооценку здоровья и информированность о факторах риска как сердечно-сосудистых (ССЗ), так и других хронических неинфекционных заболеваний. Показатели отношения к своему здоровью, профилактике и лечению ССЗ, информированности о факторах риска хронических неинфекционных заболеваний ХНИЗ, возможностей их лечения и профилактики были проанализированы в рамках международного эпидемиологического проекта ВОЗ «MONICA-психосоциальная» [1].

Доказана обоснованность использования субъективно-объективного показателя здоровья в качестве значимого параметра [1, 6, 7]. Вместе с тем данный показатель, и прежде всего отношение к своему здоровью, признан индикатором образа жизни, устанавливающим интерпретацию конвенционных факторов риска и заинтересованность в превентивных мероприятиях на популяционном уровне [8, 9].

Цель исследования – определение отношения к своему здоровью лиц разных возрастных диапазонов с наличием или отсутствием ИБС в открытой популяции среднеурбанизированного города Западной Сибири в гендерном аспекте.

### Материал и методы

В рамках двух кардиологических скринингов проведены кросс-секционные исследования на неорганизованных субпопуляциях мужчин и женщин в возрасте от 25 до 64 лет, проживающих в среднеурбанизированном городе Западной Сибири (на модели г. Тюмени). Две репрезентативные выборки по 1000 человек каждая были сформированы методом «случайных чисел» из избирательных списков лиц Центрального административного округа г. Тюмени, по десятилетиям жизни включали соответственно по 250 лиц в каждом десятилетии, отклик составил 85,0 и 70,3 % в мужской и женской субпопуляции соответственно.

По стандартной эпидемиологической методике осуществлялось выделение форм ИБС, включающих три основных параметра – «определенную» ИБС (ОИБС), «возможную» ИБС (ВИБС) и, при их совокупности, «ИБС по расширенным критериям». Группа сравнения определялась как отсутствие ИБС. Отношение населения к своему здоровью устанавливалось при использовании стандартизованной анкеты ВОЗ «МОНИКА-психосоциальная» «Знание и отношение к своему здоровью» [1]. Протокол исследования получил одобрение локального этического комитета.

Результаты представлены в виде долей (в процентах), как для категориальных переменных. Для стандартизации показателей по возрасту применялась возрастная структура городского российского населения по данным последней переписи в соответствующем диапазоне 25–64 лет. Статистическую значимость различий между группами определяли с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона, их достоверность принимали при уровне значимости  $p < 0,05$ . Поправка Бонферрони применялась при парных сравнениях в четырех и более независимых группах.

### Результаты

В целом в мужской субпопуляции около 35 % участников исследования показали низкую ответственность за свое здоровье, продолжая работу в случае недостаточно хорошего самочувствия или несмотря на наличие гипертермии или гриппа; среди женщин таких лиц было значимо больше (таблица). Почувствовав себя не совсем хорошо, к врачу обращалась только пятая часть мужчин и седьмая часть женщин. Около половины популяции при ухудшении самочувствия предпочитали самолечение, около 20 % мужчин и 15 % женщин – отдых. Статистически значимые гендерные различия в общей популяции в пользу мужчин имели место также по параметрам сокращения работы и отдыха ( $p = 0,0038$ ) и обращения к врачу при плохом самочувствии ( $p = 0,0446$ ). Кроме того, при температуре или гриппе существенно большее число мужчин, чем женщин, оставалось дома до тех пор, пока не чувствовали себя лучше ( $p = 0,0046$ ) (см. таблицу).

В старшей возрастной группе (55–64 лет) мужчины существенно чаще по сравнению с женщинами при ухудшении самочувствия на рабочем месте обращались к врачу ( $p = 0,0003$ ), женщины чаще продолжали работу ( $p = 0,0001$ ). В группах молодого возраста более низкая ответственность за свое здоровье также наблюдалась у женщин. Так, в третьем и четвертом десятилетиях жизни меньшая доля женщин сравнительно с мужчинами сокращала работу и отдыхала при ухудшении самочувствия на работе ( $p = 0,0440$  и  $p = 0,0179$  соответственно), в возрасте 35–44 лет существенно больше женщин продолжало работать при ухудшении самочувствия ( $p = 0,0486$ ) (см. таблицу).

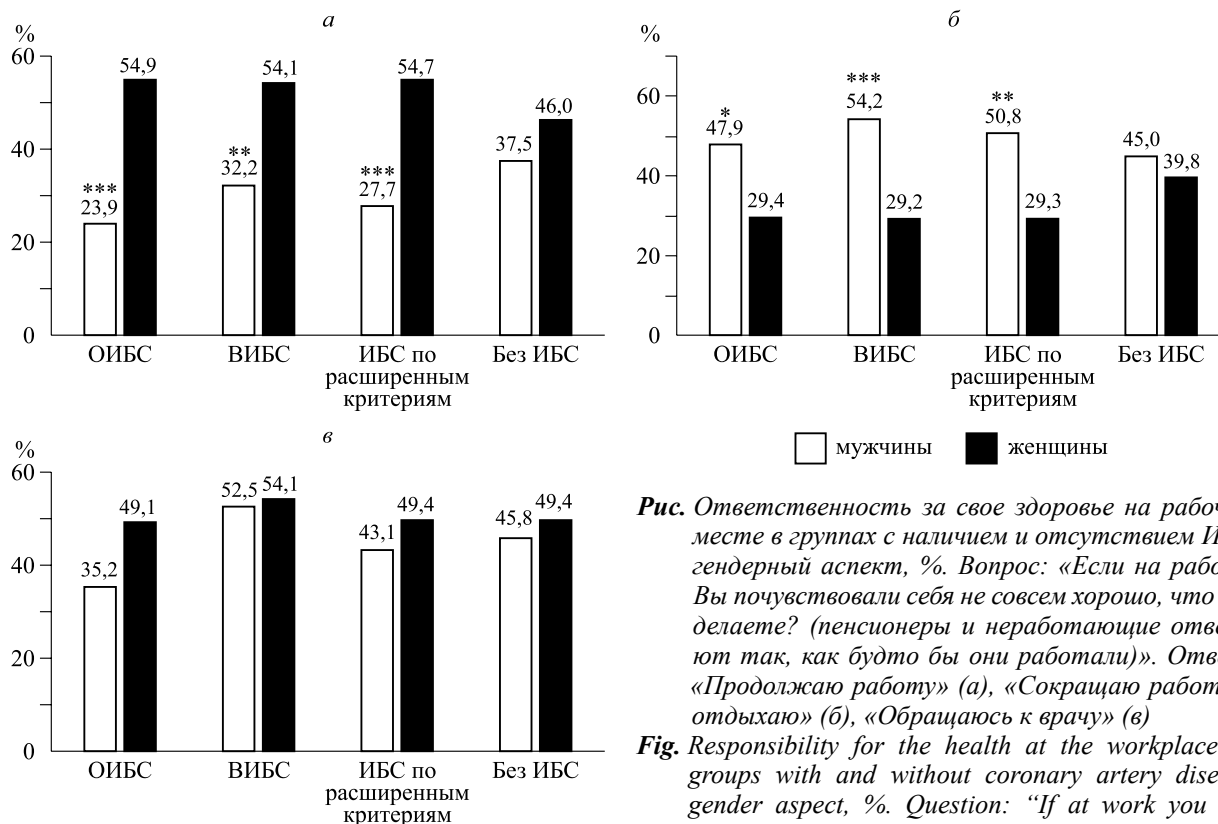
СП распространенности ИБС по расширенным эпидемиологическим критериям у мужчин и женщин 25–64 лет тюменской популяции составил 12,4 и 10,0 %, ОИБС – 6,6 и 6,9 %, ВИБС – 5,7 и 3,1 % соответственно.

У лиц обоего пола низкий уровень ответственности за свое здоровье определялся как при наличии, так и в отсутствие ИБС (рисунок, а). Так, мужчины с ОИБС, ВИБС и ИБС по расширенным критериям существенно реже женщин при плохом самочувствии продолжали работу ( $p = 0,0005$ ,  $p = 0,0017$  и  $p = 0,0001$  соответственно, см. рисунок, а). Статистически значимых различий по величине данного показателя у мужчин и женщин без ИБС не установлено ( $p = 0,1965$ ).

**Таблица.** Отношение к своему здоровью среди мужчин и женщин в открытой популяции 25–64 лет  
**Table.** Attitude towards the health among men and women in an open population aged 25-64

| Вопрос / отношение                                                                                                                            | Возрастная группа (годы) |            |         |            |       |           |        |              |         |              |   |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|------------|---------|------------|-------|-----------|--------|--------------|---------|--------------|---|-----------|
|                                                                                                                                               | 25–34                    |            |         | 35–44      |       |           | 45–54  |              |         | 55–64        |   |           |
|                                                                                                                                               | n                        | %          | n       | %          | n     | %         | n      | %            | n       | %            | n | %         |
| 1. Если на работе Вы почувствовали себя не совсем хорошо, что Вы делаете? (пенсионеры и неработающие отвечают так, как будто бы они работали) |                          |            |         |            |       |           |        |              |         |              |   |           |
| 1.1. Продолжаю работу                                                                                                                         | 61/56                    | 34,7/45,9  | 84/96   | *36,8/46,2 | 93/71 | 40,3/44,7 | 67/108 | ***31,3/50,2 | 305/331 | ***36,3/47,0 |   | 35,9/46,6 |
| 1.2. Сокращаю работу и отдыхаю                                                                                                                | 93/50                    | *52,8/41,0 | 119/85  | *52,2/40,9 | 93/61 | 40,3/38,4 | 85/76  | 39,7/35,3    | 390/272 | **47,2/38,6  |   | 47,7/39,2 |
| 1.3. Обращаюсь к врачу                                                                                                                        | 22/16                    | 12,5/13,1  | 25/27   | 11,0/13,0  | 45/27 | 19,5/17,0 | 62/31  | ***29,0/14,4 | 154/101 | *16,5/14,3   |   | 16,4/14,1 |
| 2. Если Вы гриппуете или температурите, что Вы предпринимаете?                                                                                |                          |            |         |            |       |           |        |              |         |              |   |           |
| 2.1. Работаю как обычно                                                                                                                       | 63/47                    | 35,8/38,5  | 78/71   | 34,2/34,1  | 84/59 | 36,4/37,1 | 68/77  | 31,8/35,8    | 293/254 | 34,5/36,2    |   | 34,8/36,5 |
| 2.2. Остаюсь дома и делаю все возможное, чтобы поскорее вернуться на работу                                                                   | 80/63                    | 45,5/51,6  | 109/101 | 47,8/48,6  | 97/78 | 42,0/49,1 | 99/105 | 46,3/48,8    | 385/347 | 45,3/49,3    |   | 45,5/49,7 |
| 2.3. Остаюсь дома до тех пор, пока не почувствую себя лучше                                                                                   | 33/12                    | 18,8/9,8   | 41/36   | 18,0/17,3  | 50/22 | 21,6/13,8 | 47/33  | 22,0/15,3    | 171/103 | **20,1/14,6  |   | 19,7/13,7 |

**Примечание.** Здесь и на рисунке обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей женщин: \* – при  $p < 0,05$ , \*\* – при  $p < 0,01$ , \*\*\* – при  $p < 0,001$ ; СП – стандартизованный по возрасту показатель.



**Рис.** Ответственность за свое здоровье на рабочем месте в группах с наличием и отсутствием ИБС, гендерный аспект, %. Вопрос: «Если на работе Вы почувствовали себя не совсем хорошо, что Вы делаете? (пенсионеры и неработающие отвечают так, как будто бы они работали)». Ответ: «Продолжаю работу» (а), «Сокращаю работу и отдыхаю» (б), «Обращаюсь к врачу» (в)

**Fig.** Responsibility for the health at the workplace in groups with and without coronary artery disease, gender aspect, %. Question: "If at work you did not feel very well, what do you do? (pensioners and non-working people answer as if they were working)". Answer: "I continue to work" (а), "I reduce work and rest" (б), "I go to the doctor" (в)

Большая ответственность за свое здоровье у мужчин проявлялась и по другому параметру. Так, при наличии ОИБС, ВИБС и ИБС по расширенным критериям мужчины существенно чаще сокращали работу и отдыхали ( $p = 0,0401$ ,  $p = 0,0003$ ,  $p = 0,0028$  соответственно, рисунок, б). В группе сравнения (с отсутствием ИБС) статистически значимых гендерных различий по этому показателю не установлено ( $p = 0,0545$ ). Более ответственное отношение к своему здоровью при температуре или гриппе у мужчин сравнительно с женщинами определялось лишь в группе с отсутствием ИБС, тогда как во всех трех анализируемых группах с наличием ИБС показатель оставался достаточно низким у лиц обоего пола. Так, в группе сравнения (при отсутствии ИБС) женщины реже оставались дома до достижения удовлетворительного самочувствия ( $p = 0,0153$ ), рисунок, в.

## Обсуждение

Изучение субъективно-объективного показателя здоровья – отношения населения к своему здоровью – выявило тенденции, установленные для лиц обоего пола открытой популяции среднеурбанизированного города Западной Сибири,

которые отражают потребности трудоспособного городского населения в профилактике неинфекционных заболеваний, в частности сердечно-сосудистой патологии. Известно, что изучаемые параметры являются надежным индикатором общественного здоровья, установленной мерой здоровья населения в целом, которая также является прогностным фактором в отношении риска заболеваемости и смертности [1, 9, 10].

Анализ данных эпидемиологических исследований, проведенных на мужской и женской субпопуляциях среднеурбанизированного города Западной Сибири, выявил ряд закономерностей по параметру отношения к своему здоровью. Показаны ассоциации этого параметра с распространенностью разных форм ИБС, определяемых согласно эпидемиологическим критериям оценки, а также в целом отношение к своему здоровью у лиц разного пола в возрастном диапазоне.

Установленные популяционные закономерности, касающиеся тенденции к менее ответственному отношению к своему здоровью у женщин как с наличием, так и с отсутствием ИБС сравнительно с мужчинами тюменской популяции, представляются закономерными. Так, несмотря на меньшую распространенность ИБС, тюмен-

ские женщины, согласно анализу наших исследований по неконвенционным факторам риска ССЗ, оказались более уязвимыми в отношении факторов психоэмоционального напряжения и хронического социального стресса. Анализ психосоциальных факторов риска ССЗ показал не только более высокую частоту их встречаемости у лиц женского пола, но и тесную взаимосвязь с распространенностью ИБС, что, возможно, объясняется более выраженным влиянием социально-психологических и семейных проблем у женщин [1, 11]. Результаты мировых эпидемиологических исследований продемонстрировали влияние психосоциальных факторов на тяжелые осложнения ИБС как напрямую, через патофизиологические механизмы, так и опосредованно, под влиянием поведенческих факторов риска ССЗ [12, 13]. Эффективность коррекции и преодоления стресса в обществе изучены недостаточно, однако поскольку психосоциальные факторы можно рассматривать как внутренние ресурсы, подвластные самому человеку, развитие личностных установок должно стать основополагающим для более позитивного мироощущения личности и улучшения качества жизни [14, 15].

Вместе с тем, поскольку согласно результатам, отраженным в наших работах по самооценке здоровья населения, у женщин низкая самооценка относительно мужчин в целом в популяции превалировала, а мужчины демонстрировали лучшие показатели, касающиеся заботы о своем здоровье, данные настоящего исследования оказались также вполне обоснованными [3]. Полученные ранее закономерности по несоответствию в тюменской популяции между высокой готовностью к участию в профилактических программах и низким субъективно-объективным показателем здоровья населения демонстрируют явно недостаточную реализацию резервов профилактической медицины по улучшению сердечно-сосудистого здоровья в открытой популяции среднеурбанизированного города Западной Сибири [8].

В профилактической кардиологии отчетливо сформировалась точка зрения, согласно которой основой планирования любого профилактического вмешательства является изучение убеждений, представлений, мнений населения по вопросам здоровья и профилактики ССЗ [1, 4]. Иными словами, речь идет о концепции разработки и внедрения профилактических программ, созданных в рамках биопсихосоциальной модели здоровья и здравоохранения [5].

Таким образом, при планировании профилактической программы для населения среднеурбанизированного города Западной Сибири с учетом приоритетного воздействия на субъективно-об-

ективный показатель здоровья населения реализации популяционной стратегии, вероятно, будет недостаточно. Учитывая полученные закономерности роста негативного отношения к своему здоровью среди женщин, особенно в группах с наличием ИБС, наряду с популяционной стратегией оптимальным будет использование стратегии высокого риска [9].

## Выводы

1. В открытой популяции среднеурбанизированного города Западной Сибири, с преимуществом у женщин, установлен низкий уровень отношения к своему здоровью; превалирование низкой ответственности за свое здоровье в гендерном аспекте имело место в третьем, четвертом и шестом десятилетиях жизни.

2. Негативное отношение к своему здоровью у лиц обоего пола определялось преимущественно в группах с наличием ИБС, у женщин тенденция к снижению ответственности за свое здоровье была более выраженной, чем у мужчин.

## Список литературы

1. Гафаров В.В., Громова Е.В., Гагулин А.В., Гафарова А.В., Панов Д.О. Половые различия по информированности и отношению к своему здоровью как субъективно-объективный показатель здоровья населения в России/Сибири (программа ВОЗ «MONICA-психосоциальная», HAPIEE). *Терапевт. арх.* 2015; 87 (1): 14–26. doi: 10.17116/terarkh201587114-26
2. Гафаров В.В., Громова Е.В., Гагулин А.В., Гафарова А.В., Панов Д.О. Gender differences in health awareness and attitudes as a subjective-objective health index in the population of Russia/ Siberia (WHO MONICA-psychosocial program, HAPIEE project). *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2015; 87 (1): 14–26. [In Russian]. doi: 10.17116/terarkh201587114-26
3. Акимов А.М. Отношение мужчин к здоровью: образовательные предпочтения. *Изв. вузов. Социол. Экон. Политика*. 2013; (4): 50–52.
4. Akimov A.M. The ratio of men to health: educational preferences. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Sotsiologiya. Ekonomika. Politika = Proceedings of Higher Educational Institutions. Sociology. Economics. Politics*. 2013; (4): 50–52. [In Russian].
5. Каюмова М.М., Акимов А.М., Горбунова Т.Ю., Гафаров В.В. Самооценка состояния здоровья мужчин и женщин открытой популяции среднеурбанизированного города Западной Сибири: гендерные особенности. *Сиб. науч. мед. ж.* 2019; 39 (5): 149–155. doi: 10.15372/SSMJ20190518

- Kayumova M.M., Akimov A.M., Gorbunova T.Yu., Gafarov V.V. Self-assessment of health in men and women of the open population of the medium-urbanized city of Western Siberia: gender peculiarities. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2019; 39 (5): 149–155. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20190518
4. Кавешников В.С., Серебрякова И.А., Трубачева И.А. Отношение к своему здоровью, его параметры и самооценка среди участников профилактической акции. *Сиб. мед. ж. (Томск)*. 2014; 29 (3): 115–122. doi: 10.29001/2073-8552-2014-29-3-115-122
- Kaveshnikov V.S., Serebryakova I.A., Trubacheva I.A. Health attitudes, their parameters, and self-esteemed health in participants of the preventive effort. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Tomsk) = Siberian Medical Journal (Tomsk)*. 2014; 29 (3): 115–122. [In Russian]. doi: 10.29001/2073-8552-2014-29-3-115-122
5. Шестой совместный пересмотр клинических рекомендаций рабочей группой Европейского общества кардиологов (ЕОК) и других обществ по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (составлен представителями десяти обществ и приглашенными экспертами). Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (пересмотр 2016). *Рос. кардиол. ж.* 2017; 6: 7–85.
- 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The sixth joint task force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2017; 6: 7–85. [In Russian].
6. Rowlands G.P., Mehay A., Hampshire S., Phillips R., Williams P., Mann A., Steptoe A., Walters P., Tylee A.T. Characteristics of people with low health literacy on coronary heart disease GP registers in South London: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2013; 3 (1): e001503. doi: 10.1136/bmjopen-2012-001503
7. Blomstedt Y., Norberg M., Stenlund H., Nystrom L., Lonnberg G., Boman K., Wall S., Weinehall L. Impact of a combined community and primary care prevention strategy on all-cause and cardiovascular mortality: a cohort analysis based on 1 million person-years of follow-up in Vasterbotten County, Sweden, during 1990–2006. *BMJ Open*. 2015; 5 (12): e009651. doi:10.1136/bmjopen-2015-009651
8. Akimova E., Gakova E., Akimov A., Kuznetsov V., Krinochkin D. GW29-e0584 Gender aspects of attitude to health and medical care in open population of middle urbanized siberian city. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018; 72 (16): 221. doi:10.1016/j.jacc.2018.08.947
9. Бойцов С.А., Драпкина О.М. Современное содержание и совершенствование стратегии высокого сердечно-сосудистого риска в снижении смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. *Терапевт. арх.* 2021; 93 (1): 4–6. doi: 10.26442/00403660.2021.01.200543
- Boytsov S.A., Drapkina O.M. Modern content and improvement of high cardiovascular risk strategy in reducing mortality from cardiovascular diseases. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2021; 93 (1): 4–6. [In Russian]. doi: 10.26442/00403660.2021.01.200543
10. Амлаев К., Дахкильгова Х. Грамотность в вопросах здоровья: понятие, классификации, методы оценки. *Врач.* 2018; 29 (6): 83–86. doi: 10.29296/25877305-2018-06-19
- Amlaev K., Dakhkilgova Kh. Health literacy matters: concept, classification, methods of assessment. *Vrach = Doctor*. 2018; 29 (6): 83–86 [In Russian]. doi: 10.29296/25877305-2018-06-19
11. 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; 18 (4): 127–129. doi: 10.15372/SSMJ20180417
- Akimov A.M., Kayumova M.M., Akimov M.Yu., Kuznetsov V.A. Stress in the family in the open urban population. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2018; 18 (4): 127–129. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20180417
12. Masclet N., Vors O., Marqueste T., Casanova R., Cury F. Social support from evaluative familiar persons – a buffer against stress? Preliminary evidence of neuroendocrine and psychological responses. *Anxiety Stress Coping*. 2019; 32 (5): 534–544. doi: 10.1080/10615806.2019.1638680
13. Vaccarino V., Badimon L., Bremner J.D., Cenko E., Cubedo J., Dorobantu M., Duncker D.J., Koller A., Manfrini O., Milicic D., Padro T., Pries A.R., Quyyumi A.A., Tousoulis D., Trifunovic D., Vasiljevic Z., de Wit C., Bugiardini R.; ESC Scientific Document Group Reviewers. Depression and coronary heart disease: 2018 position paper of the ESC working group on coronary pathophysiology and microcirculation. *Eur. Heart J.* 2020; 41 (17): 1687–1696. doi: 10.1093/eurheartj/ehy913
14. Abbas J., Aqeel M., Abbas J., Shaher B., Jaffar A., Sundas J., Zhang W. The moderating role of social support for marital adjustment, depression, anxiety, and stress: Evidence from Pakistani working and non-working women. *J. Affect. Disord.* 2019; 244: 231–238. doi:10.1016/j.jad.2018.07.071
15. Пороцова Н.В., Оганов Р.Г., Бойцов С.А., Аушева А.К., Соколова О.Ю., Курсаков А.А., Поздняков Ю.М., Салбиева А.О., Лельчук И.Н., Гусарова Т.А., Гомыранова Н.В., Карпова А.В., Елисеева Н.А., Ахмедова Э.Б., Бедейникова К.К., Корнеева М.Н. Психосоциальные факторы и качество жизни у пациентов с ишемической болезнью сердца: результаты российской части международного многоцентро-

вого исследования EUROASPIRE IV. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*. 2017; 16 (5): 20–26. doi:10/15829/1728-8800-2017-5-20-26

Pogosova N.V., Oganov R.G., Boytsov S.A., Ausheva A.K., Sokolova O.Yu., Kursakov A.A., Pozdnyakov Yu.M., Salbieva A.O., Lelchuk I.N., Gusarova T.A., Gomyranova N.V., Karpova A.V., Eliseeva N.A.,

Akhmedova E.B., Bedeynikova K.K., Korneeva M.N. Psychosocial factors and life quality in coronary heart disease patients: results of the Russian part of international multicenter study EUROASPIRE IV. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017; 16 (5): 20–26. [In Russian]. doi:10/15829/1728-8800-2017-5-20-26

#### Сведения об авторах:

**Александр Михайлович Акимов**, к.соц.н., ORCID: 0000-0001-5152-8460, e-mail: akimovam@infarkta.net

**Марина Михайловна Каюмова**, к.м.н., ORCID: 0000-0001-5326-119X, e-mail: kayumova@infarkta.net

**Екатерина Ивановна Гакова**, к.м.н., ORCID: 0000-0001-8662-8760, e-mail: gakova@infarkta.net

**Анастасия Алексеевна Гакова**, ORCID: 0000-0002-1456-9914, e-mail: ana-gakova@yandex.ru

**Екатерина Викторовна Акимова**, д.м.н., ORCID: 0000-0002-9961-5616, e-mail: akimovaev@infarkta.net

**Валерий Васильевич Гафаров**, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-5701-7856, e-mail: valery.gafarov@gmail.com

**Вадим Анатольевич Кузнецов**, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-1970-2606, e-mail: kuznets@tmn.ru

**Марина Игоревна Бессонова**, ORCID: 0000-0001-5152-8460, e-mail: bessonovami@infarkta.net

#### Information about the authors:

**Alexander M. Akimov**, PhD, ORCID: 0000-0001-5152-8460, e-mail: akimovam@infarkta.net

**Marina M. Kayumova**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-5326-119X, e-mail: kayumova@infarkta.net

**Ekaterina I. Gakova**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-8662-8760, e-mail: gakova@infarkta.net

**Anastasiya A. Gakova**, ORCID: 0000-0002-1456-9914, e-mail: ana-gakova@yandex.ru

**Ekaterina V. Akimova**, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-9961-5616, e-mail: akimovaev@infarkta.net

**Valery V. Gafarov**, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-5701-7856,  
e-mail: valery.gafarov@gmail.com

**Vadim A. Kuznetsov**, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-1970-2606,  
e-mail: kuznets@tmn.ru

**Marina I. Bessonova**, ORCID: 0000-0001-5152-8460, e-mail: bessonovami@infarkta.net

*Поступила в редакцию 30.03.2021*

*Принята к публикации 10.05.2021*

*Received 30.03.2021*

*Accepted 10.05.2021*