

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

БСМ

ISSN 1682-0363 (print)
ISSN 1819-3684 (online)

БЮЛЛЕТЕНЬ СИБИРСКОЙ МЕДИЦИНЫ

BULLETIN OF SIBERIAN MEDICINE

BSM



Том 20

№ 4. 2021



**В издательстве «ГЭОТАР-Медиа»
в сентябре 2021 г. вышел в свет
новый учебник «Иммунология»
академика РАН Р.М. Хаитова**

Рецензенты: академики РАН
А.Л. Гинцбург, А.Г. Габитов, С.М. Деев,
В.В. Зверев, А.Г. Румянцев, Х.П. Тахчиди,
В.А. Ткачук, Н.Д. Ющук,
профессор Р.И. Атауллаханов.

Учебник «Иммунология», 4-е издание (сентябрь 2021 г.), подготовил известный советский и российский ученый с мировым именем, иммунолог, д-р мед. наук, профессор, академик РАН Рахим Мусаевич Хаитов. Новое издание – это обновленная, переработанная и дополненная версия учебника, который за последние 15 лет стал одним из лучших учебников по иммунологии. Предназначен для студентов вузов медицинского и биологического профилей, врачей, научных сотрудников различных специальностей – иммунологии, аллергологии, микробиологии, вирусологии, инфектологии, вакцинологии и других смежных с ними наук. Учебник «Иммунология» Р.М. Хаитова – это один из лучших в нашей стране, один из самых востребованных и признанных учебников.

Достоинства учебника: хороший, доступный язык изложения; множество иллюстраций, облегчающих понимание и освоение нового материала; простота объяснения очень сложных живых систем и процессов; широкий, практически всеобъемлющий, охват областей иммунологии; современность, представление самых последних достижений в областях науки, которым учит этот учебник; достоверность и научное качество сведений, составляющих содержание учебника; практическая ориентированность научных знаний, всегда направленная на их полезное применение в интересах здоровья человека.

Современное научное знание об иммунитете – это огромный объем сведений. Учебник иммунологии должен помочь студентам медицинских или биологических вузов понять и запомнить самое важное и при этом не утопить обучающихся в изобилии научных фактов, способах их получения, значении этих знаний для нашей иммунной защиты от различных опасностей.

Не вызывает сомнений, что 4-е издание учебника «Иммунология» Р.М. Хаитова будет по достоинству оценено студентами и преподавателями медицинских и биологических вузов, а также исследователями в самых разных областях медицины и биологии.

БЮЛЛЕТЕНЬ СИБИРСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Научно-практический журнал
Выходит 4 раза в год

Том 20, № 4, 2021

ISSN 1682-0363 (print)
ISSN 1819-3684 (online)

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ:

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный
медицинский университет» Минздрава России

Журнал основан в 2001 году
Зарегистрирован в Министерстве РФ
по делам печати, телерадиовещания
и средств массовых коммуникаций
Свидетельство регистрации ПИ
№ 77-7366 от 26.03.2001 г.

Журнал входит в Перечень ведущих
рецензируемых научных журналов и изданий,
выпускаемых в РФ, в которых должны быть
опубликованы основные научные результаты
диссертаций на соискание ученой степени
доктора и кандидата наук

Индексация:

Scopus
Web of Science (WoS (ESCI))
РИНЦ (Science Index)
RSCI
Ulrich's International Periodicals Directory
Cyberleninka
DOAS

Редакция:

634050, г. Томск, пр. Ленина, 107.
Тел.: (382-2)-51-41-53.
<http://bulletin.tomsk.ru>
E-mail: bulletin@bulletin.tomsk.ru

Оригинал-макет:

Издательство СибГМУ.
634050, г. Томск, Московский тракт, 2.
Редакторы: Е.Е. Степанова, Ю.П. Готфрид
Перевод: М.Е. Орлова, Дж. Палацца
Электронная верстка, дизайн обложки
Л.Д. Кривцова

Отпечатано в ООО «Литбюро»,
634055, г. Томск, ул. Королёва, 4.

Подписано в печать 27.12.2021 г.
Формат 60 × 84/8. Печать офсетная.
Бумага мелованная. Гарнитура «Times».
Печ. л. 28,5. Усл. печ. л. 28,0.
Тираж 500 экз. Заказ 803.

Цена – свободная.
Дата выхода в свет 29.12.2021.

При перепечатке ссылка на
«Бюллетень сибирской медицины» обязательна.

Ответственность за достоверность информации,
содержащейся в рекламных материалах, несут рекламодатели.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

О.И. Уразова, *член-корреспондент РАН (Томск)*

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА:

Л.М. Огородова, *член-корреспондент РАН (Томск)*

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

В.В. Калюжин, *профессор, д-р мед. наук (Томск)*

РЕДКОЛЛЕГИЯ:

В.М. Алифиров, *профессор, д-р мед. наук (Томск)*
Л.И. Афтанас, *академик РАН (Новосибирск)*
А.А. Баранов, *академик РАН (Москва)*
А.И. Венгеровский, *профессор, д-р мед. наук (Томск)*
Е.Г. Григорьев, *член-корреспондент РАН (Иркутск)*
А.М. Дыгай, *академик РАН (Томск)*
М.В. Завьялова, *профессор, д-р мед. наук (Томск)*
Л.В. Капилевич, *профессор, д-р мед. наук (Томск)*
С.И. Карась, *профессор, д-р мед. наук (Томск)*
Р.С. Карпов, *академик РАН (Томск)*
В.И. Киселев, *член-корреспондент РАН (Барнаул)*
С.В. Логвинов, *профессор, д-р мед. наук (Томск)*
А.Д. Макацария, *член-корреспондент РАН (Москва)*
Л.С. Намазова-Баранова, *академик РАН (Москва)*
С.А. Некрылов, *профессор, д-р ист. наук (Томск)*
В.П. Пузырев, *академик РАН (Томск)*
В.И. Стародубов, *академик РАН (Москва)*
Е.А. Степовая, *профессор, д-р мед. наук (Томск)*
А.Т. Тепляков, *профессор, д-р мед. наук (Томск)*
В.А. Ткачук, *академик РАН (Москва)*
В.А. Труфакин, *академик РАН (Новосибирск)*
О.С. Федорова, *профессор, д-р мед. наук (Томск)*
И.А. Хлусов, *профессор, д-р мед. наук (Томск)*
Е.Л. Чойнзонов, *академик РАН (Томск)*
А.Г. Чучалин, *академик РАН (Москва)*
А.В. Шабров, *академик РАН (Санкт-Петербург)*
В.А. Шкурупий, *академик РАН (Новосибирск)*
М.С. Юсубов, *профессор, д-р хим. наук (Томск)*
A. Antsaklis, *профессор (Греция)*
F. Chervenak, *профессор (США)*
C. Dadak, *профессор (Австрия)*
Y. Dekhtyar, *профессор (Латвия)*
M. Eppele, *профессор (Германия)*
D. Gailani, *профессор (США)*
P. Odermatt, *(Швейцария)*
J. Odland, *(Норвегия)*
M. Poyurovsky, *профессор (Израиль)*
V. Zhdankin, *профессор (США)*

BULLETIN OF SIBERIAN MEDICINE

Peer-reviewed scientific-practical journal
Issued quarterly

Volume 20, No. 4, 2021

ISSN 1682-0363 (print)
ISSN 1819-3684 (online)

FOUNDER AND PUBLISHER:

Siberian State Medical University, the Ministry
for Healthcare of the Russian Federation

Registered by the Ministry of the Russian Federation for
Affairs of the Press, Television and Radio Broadcasting and
Mass Communication Media

Certificate of registration PI No. 77-7366
dated to 26.03.2001

Bulletin of Siberian Medicine is included:
in the List of peer-reviewed scientific journals
and publications issued in the Russian Federation,
which should publish main scientific results
of doctor's and candidate's theses

Bulletin of Siberian Medicine is indexed:

Scopus
Web of Science (WoS (ESCI))
Science Index

RSCI
Ulrich's International Periodicals Directory
Cyberleninka
DOAS

Editorial Board Office:

107, Lenin Av., Tomsk, 634050, Russian Federation
Telephone: +7-(382-2)-51-41-53.
<http://bulletin.tomsk.ru>
E-mail: bulletin@bulletin.tomsk.ru

Publisher: the Siberian State Medical University.
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050,
Russian Federation.

Editors: E.E. Stepanova, Yu.P. Gotfrid
Translate: M.E. Orlova, D. Palazza
Electronic makeup, cover design
L.D. Krivtsova

Printed in Litburo LLC,
4, Korolev Str., Tomsk, 634055, Russian Federation

Signed to print 27.12.2021
Format 60 × 84/8. Offset print.
Coated paper. Times font.
P.l. 28,5. C.p.l. 28,0.
500 copies. Odder no 803.

The price – free.
Date of publication 29.12.2021.

Pass-through copyright.
Advertising providers are liable for the truthfulness
of information in advertising materials.

© Siberian State Medical University, 2021

EDITOR-IN-CHIEF

O.I. Urazova, *Corresponding Member of RAS (Tomsk)*

DEPUTY-EDITORS-IN-CHIEF:

L.M. Ogorodova, *Corresponding Member of RAS (Tomsk)*

SCIENCE EDITOR

V.V. Kalyuzhin, *Professor (Tomsk)*

EDITORIAL BOARD:

V.M. Alifirova, *Professor (Tomsk)*
L.I. Aftanas, *Academician of RAS (Novosibirsk)*
A.A. Baranov, *Academician of RAS (Moscow)*
A.I. Vengerovsky, *Professor (Tomsk)*
Ye.G. Grigoriyev, *Corresponding Member of RAS (Irkutsk)*
A.M. Dygai, *Academician of RAS (Tomsk)*
M.V. Zav'yalova, *Professor (Tomsk)*
L.V. Kapilevich, *Professor (Tomsk)*
S.I. Karas, *Professor (Tomsk)*
R.S. Karpov, *Academician of RAS (Tomsk)*
V.I. Kiselyov, *Corresponding Member of RAS (Barnaul)*
S.V. Logvinov, *Professor (Tomsk)*
A.D. Makatsaria, *Corresponding Member of RAS (Moscow)*
L.S. Namazova-Baranova, *Academician of RAS (Moscow)*
S.A. Nekrylov, *Professor (Tomsk)*
V.P. Puzyryov, *Academician of RAS (Tomsk)*
V.I. Starodubov, *Academician of RAS (Moscow)*
Ye.A. Stepovaya, *Professor (Tomsk)*
A.T. Teplyakov, *Professor (Tomsk)*
V.A. Tkachuk, *Academician of RAS (Moscow)*
V.A. Trufakin, *Academician of RAS (Novosibirsk)*
O.S. Fedorova, *Professor (Tomsk)*
I.A. Khlusov, *Professor (Tomsk)*
Ye.L. Choinzonov, *Academician of RAS (Tomsk)*
A.G. Chuchalin, *Academician of RAS (Moscow)*
A.V. Shabrov, *Academician of RAS (St.-Petersburg)*
V.A. Shkurupiy, *Academician of RAS (Novosibirsk)*
M.S. Yusubov, *Professor (Tomsk)*
A. Antsaklis, *Professor (Greece)*
F. Chervenak, *Professor (USA)*
C. Dadak, *Professor (Austria)*
Y. Dekhtyar, *Professor (Latvia)*
M. Epple, *Professor (Germany)*
D. Gailani, *Professor (USA)*
P. Odermatt, *(Switzerland)*
J. Odland, *(Norway)*
M. Poyurovsky, *Professor (Israel)*
V. Zhdankin, *Professor (USA)*

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ	ORIGINAL ARTICLES
Мухомедзянов А.В., Нарыжная Н.В., Маслов Л.Н. Участие протеинкиназы С и PI3-киназы в механизме кардиопротекторного эффекта дистантного посткондиционирования	Mukhomedzyanov A.V., Naryzhnaya N.V., Maslov L.N. The role of protein kinase C and PI3-kinase in the mechanism of the cardioprotective effect of remote ischemic postconditioning
6	
Олейник В.В., Кремлева Е.А., Сгибнев А.В. Влияние интравагинальной пробиотической терапии на течение папилломавирусной инфекции	Oleynik V.V., Kremleva E.A., Sgibnev A.V. The effect of vaginal probiotic therapy on the outcome of papillomavirus infection
11	
Пальчикова И.А., Денисова О.А., Чернявская Г.М., Пурлик И.Л., Калачева Т.П., Наумов А.О., Соловьев М.М. Клинико-морфологические фенотипы при внутригрудном саркоидозе	Palchikova I.A., Denisova O.A., Chernyavskaya G.M., Purlik I.L., Kalacheva T.P., Naumov A.O., Soloviev M.M. Clinical and morphological phenotypes in intrathoracic sarcoidosis
18	
Паришина А.А., Цыбиков Н.Н., Терешков П.П., Караваева Т.М., Максименя М.В. Влияние нетоза на лизис фибринового сгустка при раке толстого кишечника	Parshina A.A., Tsybikov N.N., Tereshkov P.P., Karavaeva T.M., Maksimenya M.V. The effects of NETosis on fibrinolysis in colon cancer patients
25	
Путнева А.С., Караваева Т.М., Максименя М.В., Терешков П.П., Мищенко М.Н., Фефелова Е.В., Цыбиков Н.Н., Паришина А.А. Взаимосвязь некоторых параметров мукозального иммунитета полости рта с уровнем витамина D у пациентов с множественным кариесом	Putneva A.S., Karavaeva T.M., Maksimenya M.V., Tereshkov P.P., Mishchenko M.N., Fefelova E.V., Tsybikov N.N., Parsina A.A. The association between parameters of oral cavity mucosal immunity and 25-hydroxy-vitamin D3 plasma level in patients with multiple tooth decay
32	
Рагино Ю.И., Худякова А.Д., Стрюкова Е.В., Денисова Д.В., Щербакова Л.В. Распространенность заболеваний и патологических состояний у молодых людей до 45 лет с абдоминальным ожирением в Сибири	Ragino Yu.I., Khudyakova A.D., Striukova E.V., Denisova D.V., Shcherbakova L.V. Prevalence of diseases and pathological conditions in young people under 45 years of age with abdominal obesity in Siberia
39	
Русских А.Н., Шабоха А.Д., Тюменцев Н.В., Деревцова С.Н. Особенности морфометрических показателей сосудов воротной системы человека, выявленные посредством мультиспиральной компьютерной томографии	Russkikh A.N., Shabokha A.D., Tyumentsev N.V., Derevtsova S.N. Features of morphometric parameters of vessels in the human portal venous system identified by multislice computed tomography
49	
Рябова М.А., Улупов М.Ю., Шумилова Н.А., Портнов Г.В., Тихомирова Е.К., Малкова М.Е. Сравнение режущих и коагуляционных свойств волоконных лазеров с длиной волны 1,56 и 1,94 мкм с полупроводниковым лазером 0,98 мкм	Ryabova M.A., Ulupov M.Yu., Shumilova N.A., Portnov G.V., Tikhomirova E.K., Malkova M.E. Comparison of cutting and coagulation properties of 1.56 and 1.94 μm fiber lasers and a 0.98 μm semiconductor laser
56	
Смирнова О.В., Цуканов В.В., Синяков А.А., Москаленко О.Л., Елманова Н.Г., Овчаренко Е.С., Каспаров Э.В. Характеристика процессов липопероксидации и факторов системы антиоксидантной защиты при хроническом атрофическом гастрите и раке желудка	Smirnova O.V., Tsukanov V.V., Sinyakov A.A., Moskalenko O.L., Elmanova N.G., Ovcharenko E.S., Kasparov E.V. Characteristics of lipid peroxidation processes and factors of the antioxidant defense system in chronic atrophic gastritis and gastric cancer
64	

Трофимова Е.С., Зыкова М.В., Данилец М.Г., Лигачева А.А., Шерстобоев Е.Ю., Григорьева И.О., Михалёв Д.А., Цупко А.В., Логвинова Л.А., Перминова И.В., Белоусов М.В. Влияние гуминовых веществ угля и биоконпозиций с наночастицами серебра на их основе на баланс аргинина в перитонеальных макрофагах интактных мышей	72	Trofimova E.S., Zyкова M.V., Danilets M.G., Ligacheva A.A., Sherstoboev E.Yu., Grigorieva I.O., Mikhalev D.A., Tsupko A.V., Logvinova L.A., Perminova I.V., Belousov M.V. The effect of coal-derived humic substances and their silver-containing bionanocomposites on arginine balance in peritoneal macrophages of intact mice
Урясьев О.М., Шаханов А.В., Корицунова Л.В. Эффективность антибактериальной терапии внебольничной пневмонии в условиях реальной клинической практики	79	Uryasev O.M., Shakhonov A.V., Korshunova L.V. Effectiveness of antimicrobial therapy for community-acquired pneumonia in real clinical practice
Черных В.В., Коненков В.И., Ермакова О.В., Орлов Н.Б., Трунов А.Н. Особенности содержания матриксных металлопротеиназ 2, 3, 9 и тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ 1, 2, 3, 4 во внутриглазной жидкости пациентов с первичной открытоугольной глаукомой	86	Chernykh V.V., Konenkov V.I., Ermakova O.V., Orlov N.B., Trunov A.N. Features of the level of matrix metalloproteinase-2, -3, -9 and tissue inhibitors of metalloproteinases-1, -2, -3, -4 in the aqueous humor of patients with primary open-angle glaucoma
Черняев А.Л., Кусраева Э.В., Самсонова М.В., Авдеев С.Н., Трушенко Н.В., Туманова Е.Л. Клинико-рентгено-морфологическая диагностика гиперчувствительного пневмонита	93	Cherniaev A.L., Kusraeva E.V., Samsonova M.V., Avdeev S.N., Trushenko N.V., Tumanova E.L. Clinical, radiologic, and morphological diagnosis of hypersensitivity pneumonitis
Шестопалов А.В., Шатова О.П., Карбышев М.С., Гапонов А.М., Москалева Н.Е., Апполонова С.А., Тутельян А.В., Макаров В.В., Юдин С.М., Румянцев С.А. «Кинурениновый переключатель» и ожирение	103	Shestopalov A.V., Shatova O.P., Karbyshev M.S., Gaponov A.M., Moskaleva N.E., Appolonova S.A., Tutelyan A.V., Makarov V.V., Yudin S.M., Roumiantsev S.A. “Kynurenine switch” and obesity
ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ		REVIEWS AND LECTURES
Андреев К.А., Скирденко Ю.П., Николаев Н.А., Ливзан М.А., Горбенко А.В., Федорин М.М., Кролевец Т.С. Приверженность модификации образа жизни при неалкогольной жировой болезни печени	112	Andreev K.A., Skirdenko Yu.P., Nikolaev N.A., Livzan M.A., Gorbenko A.V., Fedorin M.M., Krolevets T.S. Adherence to lifestyle modification in patients with nonalcoholic fatty liver disease
Беспалова И.Д., Бощенко В.С., Кошавцева Ю.И., Цой А.В., Тетенева А.В., Месько П.Е., Карзилов А.И., Поровский Я.В., Мишустина Е.Л., Тетенев К.Ф., Калюжина Е.В., Калюжин В.В. Гендерные аспекты развития уролитиаза у пациентов с метаболическим синдромом	123	Bespalova I.D., Boshchenko V.S., Koshchavtseva Yu.I., Tsoy A.V., Teteneva A.V., Mesko P.E., Karzilov A.I., Porovskiy Ya.V., Mishustina E.L., Tetenev K.F., Kalyuzhina E.V., Kalyuzhin V.V. Gender aspects of urolithiasis development in patients with metabolic syndrome
Зельчан Р.В., Медведева А.А., Рыбина А.Н., Брагина О.Д., Рябова А.И., Чернов В.И., Чойнзонов Е.Л. Современные методы радионуклидной диагностики опухолей и неопухоловой патологии головного мозга	131	Zelchan R.V., Medvedeva A.A., Bragina O.D., Ribina A.N., Ryabova A.I., Chernov V.I., Choyazonov E.L. Modern methods for radionuclide diagnosis of tumors and non-tumor pathologies of the brain
Климов А.В., Калюжин О.В., Климов В.В., Найдина О.А. Синаптические нейромолекулы и их роль в патогенезе аллергического ринита	143	Klimov A.V., Kalyuzhin O.V., Klimov V.V., Naidina O.A. Synaptic transmission molecules and their role in the pathogenesis of allergic rhinitis

Михалева Л.М., Камалов А.А., Марьин Г.Г., Карпов В.К.,
Акопян Э.П., Османов О.А., Печникова В.В.

Роль инфекции, вызванной вирусами герпеса и папилломы человека, в канцерогенезе предстательной железы и мочевого пузыря

153

Мышенцев П.Н., Яровенко Г.В., Каторкин С.Е.

Возможности консервативного лечения пациентов с лимфедемой конечностей

162

Незнанов Н.Г., Рукавишников Г.В., Касьянов Е.Д.,
Ганзенко М.А., Леонова Л.В., Жилыева Т.В., Мазо Г.Э.

Роль нутриентов и пробиотических препаратов в терапии депрессии

171

Новик Г.А., Жданова М.В., Демидова А.С.

Транскутанная сенсibilизация. Все ли мы знаем?

180

Онищенко П.С., Клышников К.Ю., Овчаренко Е.А.

Искусственные нейронные сети в кардиологии: анализ графических данных

193

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Mikhaleva L.M., Kamalov A.A., Maryin G.G., Karpov V.K.,
Akopyan E.P., Osmanov O.A., Pechnikova V.V.

The role of herpes and human papillomavirus infection in prostate and bladder carcinogenesis

Myshentsev P.N., Yarovenko G.V., Katorkin S.E.

Possibilities of conservative treatment of patients with lymphedema of the extremities

Neznanov N.G., Rukavishnikov G.V., Kasyanov E.D.,
Ganzenko M.A., Leonova L.V., Zhilyaeva T.V., Mazo G.E.

The role of nutrients and probiotics in treatment of depression

Novik G.A., Zhdanova M.V., Demidova A.S.

Epicutaneous sensitization. what do we know?

Onishchenko P.S., Klyshnikov K.Yu., Ovcharenko E.A.

Artificial neural networks in cardiology: analysis of graphic data

CLINICAL CASES

Манукян М.А., Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф.,
Саушкин В.В., Рябова Т.Р.

Клинический случай симптоматической артериальной гипертензии у молодой женщины с коарктацией аорты

205

Manukyan M.A., Falkovskaya A.Yu., Mordovin V.F.,
Saushkin V.V., Ryabova T.R.

A clinical case of secondary hypertension in a young woman with coarctation of the aorta

Рахим Е.Г., Корнетова Е.Г., Гончарова А.А., Корнетов А.Н.,
Семке А.В.

Влияние экстрапирамидных антипсихотик-индуцированных нарушений на комплаенс пациента с шизофренией (клинический случай)

211

Rahim E.G., Kornetova E.G., Goncharova A.A.,
Kornetov A.N., Semke A.V.

The effect of antipsychotic-induced extrapyramidal disorders on patient's compliance with schizophrenia (a clinical case)

Шнякин П.Г., Исаева Н.В., Кузнецов В.Ю., Протопопов А.В.,
Корчагин Е.Е., Довбыш Н.Ю., Литвинюк Н.В.

Работа Stroke team: опыт перевода пациентов с ишемическим инсультом на тромбэкстракцию из межрайонных больниц в Региональный сосудистый центр г. Красноярск

218

Shniakin P.G., Isaeva N.V., Kuznetsov V.Y., Protopopov A.V.,
Korchagin E.E., Dovbish N.Y., Litvinyuk N.V.

Work of a stroke team: experience of transferring ischemic stroke patients from district hospitals to Krasnoyarsk Regional Vascular Center for thrombectomy

Именной указатель 20-го тома

225

Authors Index of the 20th Volume

УДК 612.179:616.12-008:577.152.6
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-6-10>

Участие протеинкиназы С и Р13-киназы в механизме кардиопротекторного эффекта дистантного посткондиционирования

Мухомедзянов А.В., Нарыжная Н.В., Маслов Л.Н.

Научно-исследовательский институт (НИИ) кардиологии,
Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук
Россия, 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а

РЕЗЮМЕ

Введение. Острый инфаркт миокарда (ОИМ) с подъемом сегмента ST отличается высокой частотой осложнений. Смертность от ОИМ составляет около 5% и в последние годы не снижается. Реваскуляризация обеспечивает восстановление коронарного кровотока, но также способствует возникновению реперфузионных повреждений сердца. Дистантное посткондиционирование (ДПост) является многообещающим неинвазивным методом, способным эффективно и безопасно уменьшить размер инфаркта миокарда.

Цель – изучение участия протеинкиназы С и Р13-киназы в реализации инфаркт-лимитирующего эффекта ДПост.

Материалы и методы. Исследование выполнено на 48 самцах крыс линии Вистар. Осуществляли коронароокклюзию (45 мин) и реперфузию (2 ч). Оценивали размер зоны некроза и зоны риска. Дистантное посткондиционирование моделировали путем наложения жгутов на задние конечности в области тазобедренного сустава сразу после восстановления коронарного кровотока. Все ингибиторы вводили внутривенно за 10 мин до реперфузии.

Результаты. В контрольной группе отношение зона инфаркта/зона риска (ЗИ/ЗР) составило 44%. Дистантное посткондиционирование уменьшало соотношение ЗИ/ЗР в 1,5 раза. Предварительное введение ингибитора протеинкиназы С хелеритрина или ингибитора Р13-киназы вортманнина устраняло кардиопротекторный эффект ДПост.

Заключение. Механизм инфаркт-лимитирующего эффекта ДПост реализуется через активацию протеинкиназы С, Р13-киназы.

Ключевые слова: сердце, ишемия, реперфузия, дистантное посткондиционирование.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Статья подготовлена при поддержке гранта РФФИ № 21-515-53003. Раздел, посвященный Р13, оформлен в рамках государственных назначений АААА-А15-115120910024-0. Работа выполнена на оборудовании Центра коллективного пользования «Медицинская геномика».

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 207 от 23.02.2020).

Для цитирования: Мухомедзянов А.В., Нарыжная Н.В., Маслов Л.Н. Участие протеинкиназы С и Р13-киназы в механизме кардиопротекторного эффекта дистантного посткондиционирования. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (4): 6–10. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-6-10>.

The role of protein kinase C and PI3-kinase in the mechanism of the cardioprotective effect of remote ischemic postconditioning

Mukhomedzyanov A.V., Naryzhnaya N.V., Maslov L.N.

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMС), Russian Academy of Sciences 111a, Kievskaya Str., Tomsk, 634012, Russian Federation

ABSTRACT

Background. Acute myocardial infarction (AMI) with ST segment elevation is associated with high incidence of complications. Mortality from AMI is about 5%, which has not decreased in recent years. Revascularization provides recovery of coronary blood flow, but also contributes to the occurrence of reperfusion injury to the heart. Remote ischemic postconditioning (RIPostC) is a promising, non-invasive method that can effectively and safely reduce the infarct size.

The aim of the study was to investigate the role of protein kinase C and PI3-kinase in the development of the infarct-limiting effect of remote ischemic postconditioning.

Materials and methods. The study was performed on Wistar rats. Coronary artery occlusion (45 min) and reperfusion (2 h) were performed. The infarct size (IS) and the size of area at risk (AAR) were assessed. RIPostC was modeled by applying tourniquets to the hind limbs in the hip joint immediately after the restoration of coronary blood flow. All inhibitors were administered intravenously 10 min before reperfusion.

Results. In the control group, the IS / AAR ratio was 44%. RIPostC reduced the IS / AAR ratio by about 50%. Preliminary administration of the protein kinase C inhibitor chelerythrine and the PI3-kinase inhibitor wortmannin eliminated the cardioprotective effect of RIPostC.

Conclusion. The mechanism of the infarct-limiting effect of RIPostC is implemented through activation of protein kinase C and PI3-kinase.

Key words: heart, ischemia, reperfusion, remote ischemic postconditioning.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The article was supported by the Russian Foundation for Basic Research Grant No. 21-515-53003. The section dedicated to PI3 was framed within the state assignment AAAA-A15-115120910024-0. The study was performed using the equipment of the Center for Collective Use "Medical Genomics".

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the Ethics Committee at the Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (Protocol No. of 23.02.2020).

For citation: Mukhomedzyanov A.V., Naryzhnaya N.V., Maslov L.N. The role of protein kinase C and PI3-kinase in the mechanism of the cardioprotective effect of remote ischemic postconditioning. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (4): 6–10. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-6-10>.

ВВЕДЕНИЕ

Смертность от острого инфаркта миокарда (ОИМ) составляет около 5% и в последние годы не снижается [1, 2]. Проведение ревазуляризации инфаркт-связанной коронарной артерии является важным терапевтическим вмешательством при инфаркте миокарда [3]. Однако восстановление коронарного кровотока имеет и неблагоприятные последствия, проявляющиеся в виде реперфузионных повреждений сердца, влияющих на окончательный размер инфаркта и дальнейший прогноз [4]. На сегодняшний день в клинической практике отсутствуют лекарственные препараты, способные с высокой

эффективностью предупреждать реперфузионные повреждения сердца [5]. Литературные данные свидетельствуют о том, что дистантное посткондиционирование (ДПост) является многообещающим неинвазивным методом, которое может эффективно и безопасно уменьшить размер инфаркта миокарда, а также снизить риск возникновения последующих осложнений.

Феномен ДПост был открыт в 2005 г. исследовательской группой под руководством профессора J. Vinten-Johansen [6]. Дистантным посткондиционированием сердца принято называть повышение толерантности миокарда к действию длительной реперфузии после воздействия кратковременной

ишемии-реперфузии на другой орган в момент реперфузии сердца. Было обнаружено, что применение ДПост способствует уменьшению очага инфаркта в 2 раза [7]. Однако молекулярные механизмы, лежащие в основе данного эффекта, остаются малоизученными.

Цель исследования – изучение участия протеинкиназы С и Р13-киназы в реализации инфаркт-лимитирующего эффекта дистантного посткондиционирования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на 48 самцах крыс линии Вистар массой 250–300 г. Все процедуры, связанные с содержанием и использованием животных, проводили с соблюдением директив Европарламента и Совета Европейского союза (2010/63/EU), регламентирующих использование животных в научных целях. Исследование одобрено этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 207 от 23.02.2020). Все болезненные процедуры выполняли на наркотизированных животных.

Крыс наркотизировали α -хлоралозой (60 мг/кг, внутривенно) и подключали к аппарату искусственной вентиляции легких SAR-830/P посредством введения в трахеотомическое отверстие трубки для интубации. Регистрацию частоты сердечных сокращений (ЧСС) проводили с помощью аппарата для электрофизиологических исследований МР-35. Инфаркт-лимитирующий эффект ДПост и его внутриклеточные механизмы исследовали на модели 45-минутной коронароокклюзии и 120-минутной реперфузии *in vivo* [8]. Количественную оценку повреждений миокарда определяли по соотношению зоны инфаркта к зоне риска (ЗИ/ЗР) [8]. Зоной риска принято считать ту часть миокарда, которая подверглась воздействию ишемии при воздействии коронароокклюзии. Дистантное посткондиционирование моделировали путем наложения жгутов на задние конечности в области тазобедренного сустава сразу после восстановления коронарного кровотока. Время ишемии и реперфузии для каждой фазы составляло 3 цикла по 5 мин.

В эксперименте использовали следующие фармакологические агенты: ингибитор протеинкиназы С хелеритрин – в дозе 0,3 мг/кг [9], ингибитор Р13-киназы (phosphoinositide 3-kinases) вортманнин – в дозе 25 мкг/кг [10]. Ингибиторы вводились в бедренную вену за 10 мин до реперфузии (спустя 35 мин после начала коронароокклюзии). Хелеритрин и вортманнин растворяли в 0,1 мл DMSO, полученный раствор доводили до 1 мл с помощью 20%-го β -гидроксипропил-циклодекстрина. Контрольной группе жи-

вотных внутривенно вводилась смесь DMSO/ β -гидроксипропил-циклодекстрина. Крыс выводили из эксперимента спустя 2 ч после начала реперфузии путем иссечения сердца из грудной полости для последующего окрашивания и определения зоны инфаркта и зоны риска.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 13. Для оценки достоверности полученных результатов использовали критерий Манна – Уитни. Данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения $M \pm SD$. Пороговое значение уровня значимости p принято равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

После 45 мин коронароокклюзии и 120 мин реперфузии индекс ЗИ/ЗР в контрольной группе составил 44%. Применение ДПост способствовало уменьшению ЗИ/ЗР в 1,5 раза (рис.). Следовательно, ДПост повышает устойчивость сердца к реперфузионному повреждению. Дальнейшие исследования были направлены на изучение сигнального механизма кардиопротекторного эффекта ДПост. Так, при предварительном введении за 10 мин до реперфузии и, следовательно, началом ДПост ингибитора протеинкиназы С хелеритрина, наблюдалось устранение инфаркт-лимитирующего действия дистантного посткондиционирования. Подобный эффект проявлялся и при использовании ингибитора Р13-киназы вортманнина (см. рис.).

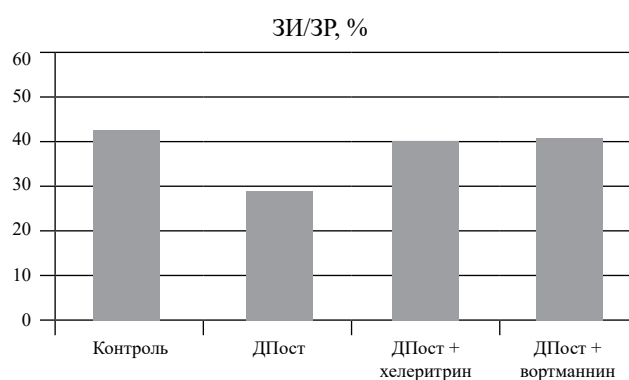


Рисунок. Соотношение зона инфаркта/зона риска:
* $p < 0,05$ по сравнению с контролем

В контрольной группе на протяжении всего эксперимента значимых изменений со стороны ЧСС не обнаружено. В группе, в которой спустя 45 мин коронароокклюзии моделировали дистантное посткондиционирование, также не отмечено статистически значимых изменений ЧСС (таблица). Следовательно, использование ДПост не оказывает влияние на ЧСС.

Показатели частоты сердечных сокращений в модели коронароокклюзии и реперфузии, $M \pm SD$					
Группа	Срок наблюдения				
	Перед к/о	За 10 мин до р/п	Перед р/п	Через 30 мин после р/п	Через 2 ч после р/п
Контроль, $n = 12$	$364,4 \pm 3,5$	$362,3 \pm 3,8$	$358,7 \pm 2,9$	$353,4 \pm 4,3$	$349,7 \pm 5,2$
ДПост, $n = 12$	$366,8 \pm 3,1$	$364,8 \pm 3,6$	$363,5 \pm 3,2$	$357,6 \pm 4,1$	$351,5 \pm 4,9$

Примечание. К/о – коронароокклюзия, р/п – реперфузия.

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно литературным данным, ДПост оказывает выраженное инфаркт-лимитирующее действие [7]. Эти данные подтверждаются полученными в наших исследованиях результатами. Литературные данные свидетельствуют о том, что кардиопротекторный эффект ишемического preconditioning связан с активацией протеинкиназы C, MEK-киназы и PI3-киназы [7, 11, 12]. Опираясь на эти данные, мы предположили, что данные киназы могут быть задействованы и в механизме инфаркт-лимитирующего эффекта дистантного preconditioning. Действительно, согласно полученным нами результатам, в механизме кардиопротекторного эффекта ДПост участвуют протеинкиназа C и PI3-киназа, что говорит о схожести молекулярных механизмов preconditioning и ДПост.

По некоторым данным, кардиопротекторный эффект ДПост является следствием появления в крови подопытных животных гидрофобного вещества пептидной природы с молекулярной массой 30 кДа, выделяющийся в кровь из ишемизированных конечностей [13]. Исследователи предполагают, что данный гуморальный фактор отличается от известных эндогенных пептидов, обладающих инфаркт-лимитирующим действием (опиоидные пептиды, брадикинин) и существенно превосходит их по молекулярной массе. В ряде исследований было показано, что ДПост оказывает нейропротекторный эффект [14]. Следовательно, есть основания утверждать, что отличительной особенностью гуморального фактора является способность проникать через гематоэнцефалический барьер. Поэтому можно предположить, что кардиопротекторный эффект ДПост может быть связан и с центральными механизмами. В свою очередь, на сегодняшний день нет четкого понимания о том, какие молекулярные механизмы лежат в основе эффекта ДПост.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные данные свидетельствуют о том, что дистантное preconditioning способно повышать устойчивость сердца к реперфузионным повреждениям. Инфаркт-лимитирующий эффект

ДПост реализуется через активацию протеинкиназы C и PI3-киназы.

ЛИТЕРАТУРА

- Vaidya S.R., Devarapally S.R., Arora S. Infarct related artery only versus complete revascularization in ST-segment elevation myocardial infarction and multi vessel disease: a meta-analysis. *Cardiovasc. Diagn. Ther.* 2017; 7 (1): 16–26. DOI: 10.21037/cdt.2016.08.06.
- Zhou Y., Chen S., Zhu X., Gui J., Abusaada K. Prior beta blockers use is independently associated with increased in patient mortality in patients presenting with acute myocardial infarction. *Int. J. Cardiol.* 2017; 243: 81–85. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.03.004.
- McCartney P.J., Berry C. Redefining successful primary PCI. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2019; 20 (2): 133–135. DOI: 10.1093/ehjci/jej159.
- Ndrepepa G. Improving myocardial injury, infarct size, and myocardial salvage in the era of primary PCI for STEMI. *Coron. Artery Dis.* 2015; 26 (4): 341–355. DOI: 10.1097/mca.0000000000000220.
- Маслов Л.Н., Барбараш О.Л. Фармакологические подходы к ограничению размера инфаркта миокарда у пациентов с острым инфарктом миокарда. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2018; 81 (3): 75–82. DOI: 10.30906/0869-2092-2018-81-3-34-41.
- Kerendi F., Kin H., Halkos M.E., Jiang R., Zatta A.J., Zhao Z.Q., Guyton R.A., Vinten-Johansen J. Remote preconditioning. Brief renal ischemia and reperfusion applied before coronary artery reperfusion reduces myocardial infarct size via endogenous activation of adenosine receptors. *Basic Res. Cardiol.* 2005; 100 (5): 404–412. DOI: 10.1007/s00395-005-0539-2.
- Heusch G. Molecular basis of cardioprotection: signal transduction in ischemic pre-, post-, and remote conditioning. *Circ. Res.* 2015; 116 (4): 674–699. DOI: 10.1161/circresaha.116.305348.
- Maslov L.N., Naryzhnaya N.V., Tsibulnikov S.Yu., Kolar F., Zhang Y., Wang H., Gusakova A.M., Lishmanov Yu.B. Role of endogenous opioid peptides in the infarct size-limiting effect of adaptation to chronic continuous hypoxia. *Life Sci.* 2013; 93 (9–11): 373–379. DOI: 10.1016/j.lfs.2013.07.018.
- Maslov L.N., Lishmanov Yu.B., Oeltgen P.R., Barzakh E.I., Krylatov A.V., Govindaswami M., Brown S.A. Activation of peripheral δ_2 opioid receptors increases cardiac tolerance to ischemia/reperfusion injury: Involvement of protein kinase C, NO-synthase, K_{ATP} channels and the autonomic nervous system. *Life Sci.* 2009; 84 (19–20): 657–663. DOI: 10.1016/j.lfs.2009.02.016.
- Fetipplace M.R., Kowal K., Ripper R., Young A., Lis K., Rubinstein I., Bonini M., Minshall R., Weinberg G. Insulin

- signaling in bupivacaine-induced cardiac toxicity: sensitization during recovery and potentiation by lipid emulsion. *Anesthesiology*. 2016; 124 (2): 428–442. DOI: 10.1097/aln.0000000000000974.
11. Cohen M.V., Downey J.M. Signalling pathways and mechanisms of protection in pre- and postconditioning: historical perspective and lessons for the future. *Br. J. Pharmacol.* 2015; 172 (8): 1913–1919. DOI: 10.1111/bph.12903.
 12. Hausenloy D.J., Yellon D.M. Ischaemic conditioning and reperfusion injury. *Nat. Rev. Cardiol.* 2016; 13 (4): 193–209. DOI: 10.1038/nrcardio.2016.5.
 13. Breivik L., Helgeland E., Aarnes E.K., Mrdalj J., Jonassen A.K. Remote postconditioning by humoral factors in effluent from ischemic preconditioned rat hearts is mediated via PI3K/Akt-dependent cell-survival signaling at reperfusion. *Basic Res. Cardiol.* 2011; 106 (1): 135–145. DOI: 10.1007/s00395-010-0133-0.
 14. Liang D., He X.B., Wang Z., Li C., Gao B.Y., Wu J.F., Bai Y.L. Remote limb ischemic postconditioning promotes motor function recovery in a rat model of ischemic stroke via the up-regulation of endogenous tissue kallikrein. *CNS Neurosci. Ther.* 2018; 24 (6): 519–527. DOI: 10.1111/cns.12813.

Сведения об авторах

Мухомедзянов Александр Валерьевич, мл. науч. сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0003-1808-556X.

Нарыжная Наталья Владимировна, д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0003-2264-1928.

Маслов Леонид Николаевич, д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0002-6020-1598.

(✉) **Мухомедзянов Александр Валерьевич**, e-mail: sasha_m91@mail.ru

Поступила в редакцию 20.08.2020

Подписана в печать 28.12.2020

Влияние интравагинальной пробиотической терапии на течение папилломавирусной инфекции

Олейник В.В.¹, Кремлева Е.А.^{1,2}, Сгибнев А.В.^{1,2}

¹ Оренбургский государственный медицинский университет (ОрГМУ)
Россия, 460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6

² Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза (ИКВС), Уральское отделение Российской академии наук (УрО РАН)
Россия, 460000, г. Оренбург, ул. Пионерская, 11

РЕЗЮМЕ

Цель – оценить влияние интравагинальной пробиотической терапии на течение папилломавирусной инфекции.

Материалы и методы. Исходы папилломавирусной инфекции оценивали у 29 пациенток с нормоценозом и 146 – с дефицитом нормофлоры, из них 117 женщин дополнительно интравагинально получали пробиотик. В пробах, полученных до и после терапии, изучали соотношение живых, апоптотических и некротических вагинальных эпителиоцитов после предварительной стимуляции апоптоза перексидом водорода.

Результаты. Пробиотики снижают количество выживших инфицированных клеток и смещают баланс форм клеточной гибели в сторону апоптоза. Применение пробиотика у пациенток с дефицитом лактофлоры увеличило частоту элиминации вируса папилломы в 2,5 раза и повысило эффективность терапии в 1,5–4 раза в зависимости от вирусной нагрузки. Пробиотическая терапия у пациенток с дефицитом лактобацилл приблизила структуру исходов папилломавирусной инфекции к таковой группы пациенток с нормоценозом.

Заключение. Интравагинальная пробиотическая терапия улучшает исходы папилломавирусной инфекции у пациенток с дефицитом лактофлоры за счет снижения количества выживших инфицированных клеток и смещения структуры клеточной смерти в сторону апоптоза.

Ключевые слова: *Lactobacillus casei subsp. rhamnosus LCR35*, апоптоз, вирус папилломы человека, влагалище, лактобациллы, пробиотик, эпителиальные клетки.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ОрГМУ (протокол № 149 от 05.10.2016).

Для цитирования: Олейник В.В., Кремлева Е.А., Сгибнев А.В. Влияние интравагинальной пробиотической терапии на течение папилломавирусной инфекции. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (4): 11–17. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-11-17>.

The effect of vaginal probiotic therapy on the outcome of papillomavirus infection

Oleynik V.V.¹, Kremleva E.A.^{1,2}, Sgibnev A.V.^{1,2}

¹ Orenburg State Medical University
6, Sovetskaya Str., Orenburg, 460000, Russian Federation

² Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences
11, Pionerskaya Str., Orenburg, 460000, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To study the effect of vaginal probiotic therapy on the outcome of human papillomavirus (HPV) infection.

Materials and methods. The study included HPV-infected patients: 29 patients with normal vaginal flora and 146 patients with a deficiency of vaginal lactobacilli, of which 117 patients received vaginal probiotic therapy. In samples obtained before and after the therapy, the effect of the probiotic on the change in the ratio of living, apoptotic, and necrotic vaginal epithelial cells after preliminary exposure to oxidative stress was studied.

Results. It was found that probiotics reduce the number of infected epithelial cells that survived the oxidative damage and shift the balance of cell death forms towards apoptosis. Vaginal probiotic therapy in patients with a deficiency of lactobacilli increased the frequency of HPV elimination by 2.5 times and reduced the likelihood of treatment failure from 1.5 to 4 times, depending on the viral load. The probiotic therapy made the structure of HPV outcomes in Lactobacillus-deficient patients similar to that in patients with normal vaginal flora.

Conclusion. Vaginal probiotic therapy improves outcomes of HPV infection in patients with a deficiency of lactobacilli by reducing the number of survived infected cells and shifting the cell death pattern towards apoptosis.

Key words: apoptosis, epithelial cells, human papillomavirus, lactobacilli, *Lactobacillus casei* subsp. *rhamnosus* LCR35, probiotics, vagina.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

Conformity with the principles of ethics. All patients included in the research signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the Human Research Ethics Committee at Orenburg State Medical University (Protocol No. 149 of 05.10.2016).

For citation: Oleynik V.V., Kremleva E.A., Sgibnev A.V. The effect of vaginal probiotic therapy on the outcome of papillomavirus infection. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (4): 11–17. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-11-17>.

ВВЕДЕНИЕ

Вирус папилломы человека (ВПЧ) является наиболее распространенным инфекционным агентом, передаваемым половым путем, и играет решающую роль в развитии рака женских половых органов [1]. Известно, что только в 10% случаев вирус папилломы персистирует и может вызывать ВПЧ-ассоциированные заболевания женских половых органов, вплоть до рака [2]. До конца непонятно, почему у одних пациентов ВПЧ элиминируется, а у других – персистирует. Одной из возможных причин этого являются индивидуальные различия в состоянии мукозального иммунитета [2, 3], другой –

особенности состояния микробиоценоза половых органов.

Известно, что на восприимчивость к инфицированию ВПЧ и на его элиминацию могут влиять некоторые инфекции, передаваемые половым путем, и бактериальный вагиноз, которые, нарушая микрoэкологический баланс влагалища, создают подходящую среду для экспансии вируса [4–6] и развития ВПЧ-ассоциированных предраковых заболеваний и рака [7]. Основным проявлением дисбаланса является дефицит нормальной микрофлоры влагалища – лактобацилл, которые за счет продукции антимикробных соединений и модуляции состояния мукозального иммунитета обеспечивают защиту женско-

го репродуктивного тракта от многих патогенов, в том числе и вирусов [2, 5].

В связи с этим широко обсуждается концепция модификации бактериальных сообществ влагалища с использованием пре- и пробиотиков как возможная перспектива управления ВПЧ-инфекцией [8]. Примеры использования пробиотиков с аналогичной целью уже имеются. В частности, их применение позволяет предотвратить рецидивы вагинального кандидоза и бактериального вагиноза и повысить эффективность элиминации *Trichomonas vaginalis*, однако данные об использовании пробиотиков для управления ВПЧ-инфекцией противоречивы.

Цель – оценить влияние интравагинальной пробиотической терапии на течение ВПЧ-инфекции. Для достижения этой цели мы изучили влияние интравагинального применения пробиотика на выживаемость и структуру клеточной смерти первичных культур вагинальных эпителиоцитов и исходы ВПЧ-инфекции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации, одобрено локальным этическим комитетом ОрГМУ Минздрава России (протокол № 149 от 05.10.2016). В исследовании приняли участие 175 пациенток, инфицированных ВПЧ и соответствующих критериям включения и исключения. Критерии включения: инфицирование ВПЧ высокоонкогенного риска, возраст 18–40 лет, наличие письменного добровольного информированного согласия на проведение исследования и прием фармацевтических препаратов. Критерии исключения: курение; иммунодефицитные состояния; соматические заболевания в стадии суб- и декомпенсации; нарушения менструальной функции; беременность и лактация; гормональная контрацепция; индивидуальная непереносимость препаратов, используемых в исследовании; терапия антимикробными или иммуномодулирующими препаратами в течение месяца, предшествующего исследованию; необходимость проведения деструктивных методов лечения патологии шейки матки.

Все пациентки получали терапию препаратом «Аллокин-Альфа» (ФГУП «Гос.НИИ ОЧБ» ФМБА России) по схеме – 1 мг подкожно, через 1 сут, на курс – 6 инъекций, согласно инструкции к препарату. Помимо этого, пациентки, имеющие дефицит лактофлоры, получали интравагинальную пробиотическую терапию препаратом «Лактожиналь» (Laboratoires LYOCENTRE, SAS, Франция), содержащим *Lactobacillus casei subsp. rhamnosus* LCR35

в течение 21 сут по следующей схеме: по 1 капсуле 2 раза/сут – 7 сут, затем по 1 капсуле 1 раз/сут – 14 сут. Контрольную группу составили 29 пациенток с дефицитом лактофлоры, которые отказались от получения интравагинальной пробиотической терапии и получали только иммуномодулирующую. Согласно уровню исходной вирусной нагрузки, пациентки были разделены на три группы: 1) ВПЧ $\leq 10^3$ клеток; 2) ВПЧ 10^{4-5} клеток; 3) ВПЧ $>10^5$ клеток, в которых дополнительно выделялись подгруппы в соответствии с состоянием микробиоценоза влагалища: 1) нормальная микрофлора; 2) дефицит лактофлоры.

Всем пациенткам до лечения проводили гинекологический осмотр, цитологическое, кольпоскопическое исследование, определение вирусной нагрузки ВПЧ, исследование микробиоценоза влагалища и оценивали соотношение живых и погибших апоптотическим и неапоптотическим путем вагинальных эпителиоцитов. Через 1 мес после начала лечения изучали состояние нормальной микрофлоры и вагинальных эпителиоцитов. Спустя 6 мес после лечения проводили гинекологический осмотр, цитологическое, кольпоскопическое исследование и определяли вирусную нагрузку ВПЧ. Все исследования проводили на 7–8-е сут менструального цикла. Течение ВПЧ-инфекции оценивали по изменению вирусной нагрузки, цитологической и кольпоскопической картины.

Наличие и количество ВПЧ определяли с помощью набора реагентов для полимеразной цепной реакции (ПЦР) real time производства ООО «Литех» (Россия) на оборудовании MiniOpticon (Bio-Rad, США). Оценку состояния нормальной микрофлоры проводили по микроскопическим критериям Nugent, Hay-Ison и численности бактерий рода *Lactobacillus*, определяемой путем высева на агар MRS с последующим культивированием в атмосфере с 5%-м содержанием CO_2 в течение 48 ч. Принадлежность микроорганизмов к роду *Lactobacillus* подтверждали методом ПЦР real time с использованием родоспецифичных праймеров [9].

Первичную культуру многослойного плоского эпителия влагалища получали методом соскоба с влагалищной порции шейки матки после удаления слущившихся клеток стерильным физиологическим раствором. Культуры транспортировали в термоконтейнерах в 1 мл сбалансированного солевого раствора Хенкса. Для устранения сопутствующей микрофлоры эпителиальные клетки однократно отмывали десятикратным объемом забуференного солевого раствора.

Состояние эпителиоцитов оценивали после предварительной стимуляции апоптоза, трехкратным

воздействием H_2O_2 (50 мкМ) с интервалом 1 ч [10]. Соотношение апоптотических, живых и некротических клеток оценивали методом флуоресцентной микроскопии с использованием набора, содержащего аннексина V-флуоресцеин в сочетании с йодида пропидием (BioVision, США) согласно инструкции производителя.

Данные представлены в виде абсолютной и относительной (абс. (%)) частоты встречаемости (исходы инфекции) и среднего значения и стандартного отклонения (состояние эпителиоцитов). Для статистического анализа и проверки нормального распределения использовалось программное обеспечение GraphPad Prism 6.0. Нормальность распределения данных проверялась с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Для оценки достоверности различий между

частотами различных исходов использовался точный критерий Фишера, для соотношения апоптотических, живых и некротических клеток – критерий Манна – Уитни. Порог статистической значимости был установлен как двустороннее значение $p = 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам определения вирусной нагрузки и состояния микрофлоры влагалища пациентки были распределены следующим образом: 29 пациенток с нормальным количеством лактобацилл и 29 с дефицитом лактофлоры, отказавшихся от пробиотиков и принимавших иммуномодулирующие препараты, а также 117 пациенток с дефицитом нормофлоры, получавших как иммуномодулирующую, так и пробиотическую терапию (таблица).

Таблица

Характеристика пациенток по вирусной нагрузке ВПЧ в зависимости от состояния нормальной микрофлоры и получаемой терапии, абс. (%)				
Группа по вирусной нагрузке, копий ДНК/10 ⁵ клеток	Подгруппа по состоянию микрофлоры			Всего
	дефицит лактофлоры		нормальная микрофлора	
	не получавшие пробиотик	получавшие пробиотик		
≤10 ³	47		13 (21,67%)	60
	9 (15,00%)	38 (63,33%)		
10 ⁴⁻⁵	52		9 (14,75%)	61
	11 (18,03%)	41 (67,21%)		
	47		38 (70,37%)	54
>10 ⁵	9 (16,67%)			

Достоверных различий между основными демографическими и антропометрическими показателями пациенток разных групп не обнаружено. К моменту завершения исследования из него выбыло шесть женщин: четыре – по причине неявки на заключительное контрольное обследование и две (ВПЧ $> 10^5$) – ввиду возникновения показаний к деструктивным методам терапии. В связи с этим данные по структуре исходов ВПЧ-инфекции будут приведены для 141 пациентки основной группы и 28 – контрольной.

Влияние пробиотической терапии на выживаемость и структуру клеточной смерти вагинальных эпителиоцитов

В пробах пациенток с дефицитом нормофлоры, получавших пробиотическую терапию, доля живых инфицированных клеток практически не менялась, одновременно с этим происходило увеличение доли апоптотических и уменьшение – некротических форм клеточной смерти (рис. 1). Эти процессы были более выражены у пациенток с высокой вирусной нагрузкой.

В пробах, полученных от женщин с дефицитом нормофлоры, отказавшихся от пробиотической те-

рапии, за исключением тех, кто имел высокую вирусную нагрузку, мы наблюдали увеличение выживаемости инфицированных клеток. Снижение количества погибших клеток происходило за счет уменьшения некротических форм клеточной смерти, при этом доля апоптотических форм увеличивалась (см. рис. 1). В группе пациенток с высокой вирусной нагрузкой изменения были минимальными и не имели статистической значимости.

Таким образом, включение пробиотиков в комплексную терапию ВПЧ-инфекции препятствовало увеличению доли выживших инфицированных клеток и смещало баланс форм клеточной гибели в сторону апоптоза.

Влияние интравагинальной пробиотической терапии на исходы ВПЧ-инфекции

Результаты заключительного обследования (через 6 мес от начала наблюдения) показали, что состояние нормальной микрофлоры влагалища влияет на исходы ВПЧ-инфекции. Так, частота полной элиминации вируса у пациенток с нормоценозом была в 2–2,5 раза выше, чем у пациенток с дефицитом лактобацилл, не получавших пробиотическую терапию (рис. 2).

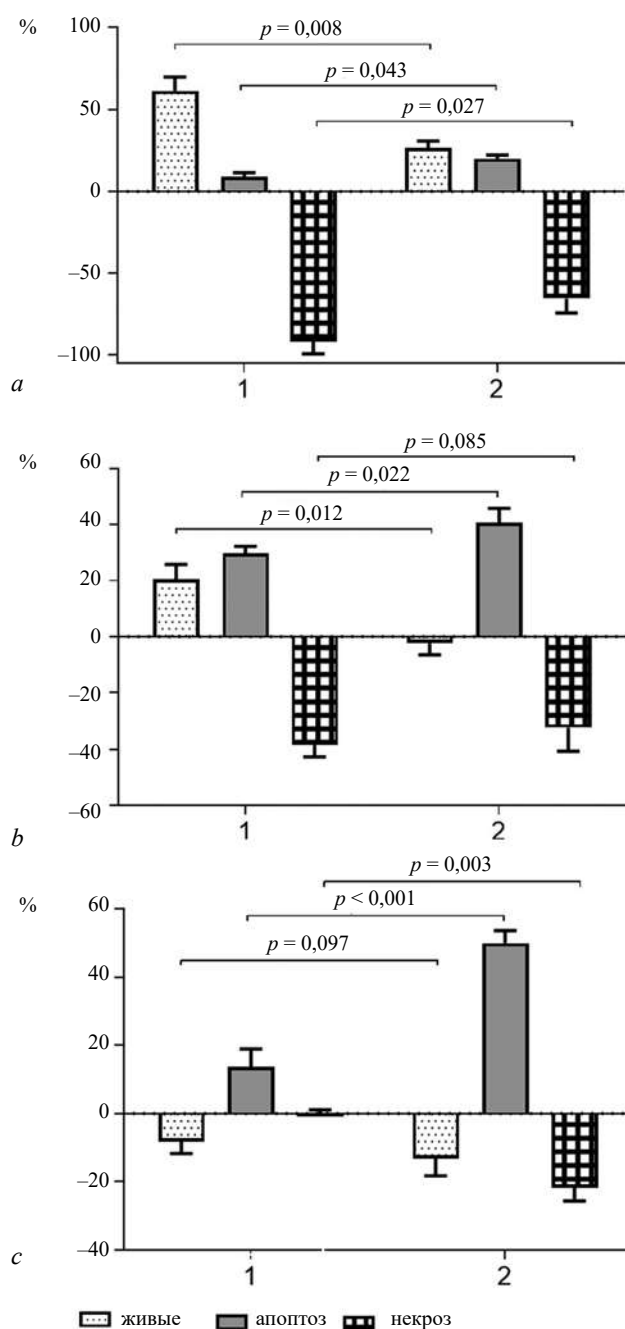


Рис. 1. Изменение соотношения живых и погибших апоптотическим и неапоптотическим путем вагинальных эпителиоцитов под влиянием терапии: ось Y – относительно исходного уровня (до терапии), %; ось X – без пробиотика (1), с пробиотиком (2). Исходная вирусная нагрузка, копий ДНК/10⁵ клеток: $\leq 10^3$ (a), 10^{4-5} (b), $> 10^5$ (c)

Применение интравагинальной пробиотической терапии у пациенток с дефицитом лактофлоры позволило повысить частоту элиминации ВПЧ в среднем в 2,5 раза и снизить вероятность неэффективной терапии в 1,5–4 раза в зависимости от вирусной нагрузки (см. рис. 2). Структура исходов ВПЧ-инфекции у

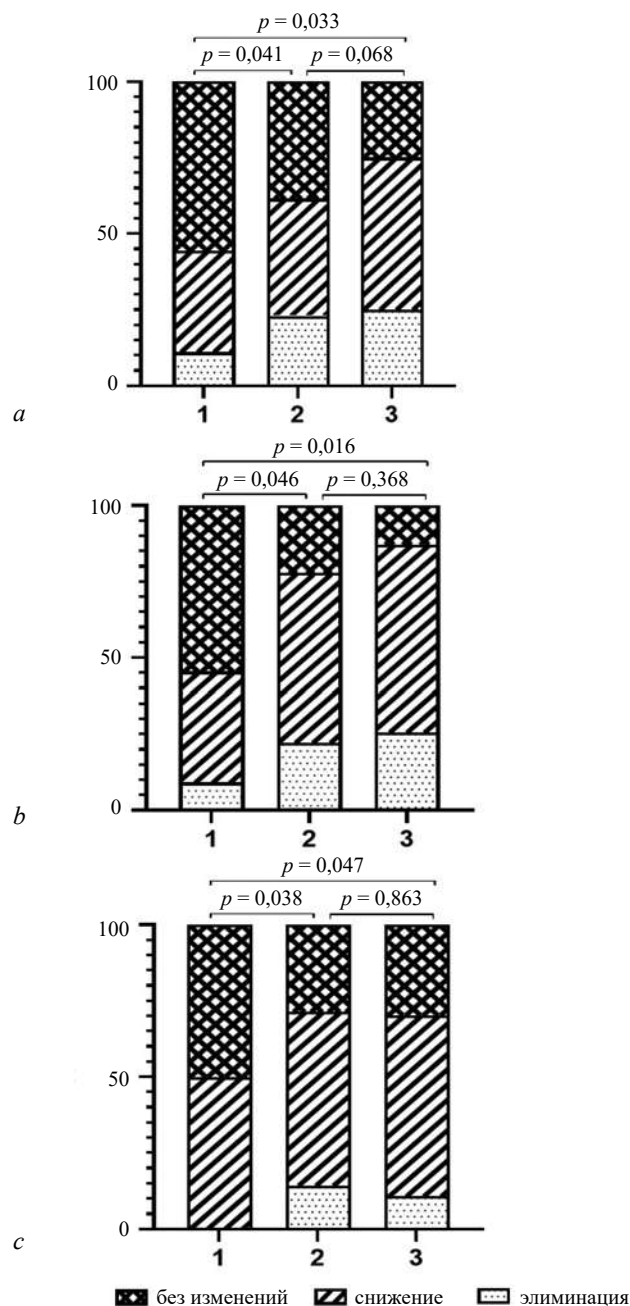


Рис. 2. Структура исходов ВПЧ-инфекции: ось Y – доля исходов, %; ось X – состояние нормальной микрофлоры и тип терапии: дефицит лактобацилл, без пробиотика (1), нормальная микрофлора, без пробиотика (2), дефицит лактобацилл, с пробиотиком (3). Исходная вирусная нагрузка, копий ДНК/10⁵ клеток: $\leq 10^3$ (a), 10^{4-5} (b), $> 10^5$ (c)

пациенток с дефицитом лактофлоры, при условии применения интравагинальной пробиотической терапии, приближалась к таковой группы пациенток с нормоценозом, а по ряду показателей даже превосходила их. Таким образом, включение интравагинальной пробиотической терапии в комплекс

лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний улучшает их исходы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, применение пробиотиков у ВПЧ-инфицированных пациенток с дефицитом лактофлоры повышает вероятность элиминации вируса. Этот эффект может иметь в основе несколько механизмов. Во-первых, известно стимулирующее влияние пробиотиков на синтез факторов естественной резистентности хозяина [11] и повышение их биологической активности [12]. Во-вторых, метаболиты пробиотических штаммов обладают прямым противовирусным эффектом [13]. В-третьих, лактобациллы способны избирательно подавлять опухолевые эпителиальные клетки за счет усиления апоптоза, не влияя на нормальные эпителиоциты [14].

В нашем исследовании показано, что под влиянием пробиотика также снижается доля выживших инфицированных клеток за счет усиления апоптоза, а доля других форм клеточной смерти уменьшается. При этом смещение баланса форм клеточной гибели в сторону апоптоза было наиболее выражено в пробах от пациенток с высокой вирусной нагрузкой. По-видимому, смещение структуры клеточной смерти от некроза к апоптозу также важно для элиминации вируса, так как некроз, в отличие от апоптоза, сопровождается выбросом медиаторов воспаления [15], и это создает неблагоприятную среду для развития лактобацилл [16] и индуцирует канцерогенез [17].

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что эффект применения пробиотического препарата, содержащего штамм *LCR35*, в отношении элиминации ВПЧ подобен эффекту нормоценоза и даже несколько превосходит его. Возможно, это связано с более высокой концентрацией лактобацилл, которая создается при вагинальном применении препарата или с индивидуальными особенностями пробиотического штамма. В пользу первого предположения свидетельствуют данные об отсутствии влияния на исходы ВПЧ пероральных пробиотиков [18], способ применения которых не позволяет создать необходимый уровень лактобацилл во влагалище. В пользу второго предположения свидетельствуют данные о способности пробиотического штамма *LCR35* потенцировать действие антимикробных препаратов и значительно повышать вероятность элиминации патогенов [19]. Кроме этого, возможно прямое действие метаболитов пробиотического штамма на репродукцию вируса папилломы за счет активной продукции поверхностно-активных веществ и лактата [11, 20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, интравагинальная пробиотическая терапия улучшает исходы ВПЧ-инфекции благодаря снижению количества выживших инфицированных клеток и смещению структуры клеточной смерти в сторону апоптоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Drolet M., Bénard É., Boily M.C., Ali H., Baandrup L., Bauer H., Beddows S., Brisson J., Brotherton J.M.L., Cummings T., Donovan B., Fairley C.K., Flagg E.W., Johnson A.M., Kahn J.A., Kavanagh K., Kjaer S.K., Kliewer E.V., Lemieux-Mellouki P., Markowitz L., Mboup A., Mesher D., Niccolai L., Oliphant J., Pollock K.J., Soldan K., Sonnenberg P., Tanton C., Brisson M. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2015; 15 (5): 565–580. DOI: 10.1016/S1473-3099(14)71073-4.
2. Murall C.L., Rahmoun M., Selinger C., Baldellou M., Berna, C., Bonneau M., Bernat C., Bonneau M., Boué V., Buisson M., Christophe G., D'Auria G., Taroni F.D., Foulongne V., Froissart R., Graf C., Grasset S., Groc S., Hirtz C., Jausse A., Lajoie J., Lorcy F., Picot E., Picot M.-C., Ravel J., Reynes J., Rousset T., Seddiki A., Teirlinck M., Tribout V., Tuaillon E., Waterboer T., Jacobs N., Bravo I.G., Segondy M., Boule N., Alizon S. Natural history, dynamics, and ecology of human papillomaviruses in genital infections of young women: protocol of the PAPCLEAR cohort study. *BMJ Open*. 2019; 9 (6): e025129. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-025129.
3. Huh W.K. Human papillomavirus infection: a concise review of natural history. *Obstetrics & Gynecology*. 2009; 114 (1): 139–143. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181ab6878.
4. Da Silva C.S., Adad S.J., de Souza M.A.H., Barcelos A.C.M., Terra A.P.S., Murta E.F.C. Increased frequency of bacterial vaginosis and *Chlamydia trachomatis* in pregnant women with human papillomavirus infection. *Gynecologic and Obstetric Investigation*. 2004; 58 (4): 189–193. DOI: 10.1159/000079822.
5. Kero K., Rautava J., Syrjänen K., Grenman S., Syrjänen S. Association of asymptomatic bacterial vaginosis with persistence of female genital human papillomavirus infection. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2017; 36 (11): 2215–2219. DOI: 10.1007/s10096-017-3048-y.
6. Gillet E., Meys J.F., Verstraelen H., Bosire C., De Sutter P., Temmerman M., Broeck D.V. Bacterial vaginosis is associated with uterine cervical human papillomavirus infection: a meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*. 2011; 11 (1): 10. DOI: 10.1186/1471-2334-11-10.
7. Norenhag J., Du J., Olovsson M., Verstraelen H., Engstrand L., Brusselaers N. The vaginal microbiota, human papillomavirus and cervical dysplasia: a systematic review and network meta-analysis. *BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2019. DOI: 10.1111/1471-0528.
8. Mitra A., MacIntyre D.A., Marchesi J.R., Lee Y.S., Bennett P.R., Kyrgiou M. The vaginal microbiota, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia: what do we know and where are we going next? *Microbiome*. 2016; 4 (1): 58. DOI: 10.1186/s40168-016-0203-0.

9. Balashov S.V., Mordechai E., Adelson M.E., Sobel J.D., Gygax S.E. Multiplex quantitative polymerase chain reaction assay for the identification and quantitation of major vaginal lactobacilli. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2014; 78 (4): 321–327. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2013.08.004.
10. Плетьюшкина О.Ю., Фетисова Е.К., Лямзаев К.Г., Иванова О.Ю., Домнина Л.В., Высоких М.Ю., Пустовидко А.В., Алексеевский А.В., Алексеевский Д.А., Васильев Ю.М., Мерфи М.П., Черняк Б.В., Скулачев В.П. Пероксид водорода, образуемый внутри митохондрий, участвует в передаче апоптозного сигнала от клетки к клетке. *Биохимия*. 2006; 71 (1): 75–84.
11. Arena M.P., Capozzi V., Russo P., Drider D., Spano G., Fiocco D. Immunobiosis and probiosis: antimicrobial activity of lactic acid bacteria with a focus on their antiviral and antifungal properties. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2018; 102 (23): 9949–9958. DOI: 10.1007/s00253-018-9403-9.
12. Сгибнев А.В., Кремлева Е.А. Модификация ферментативной и антибактериальной активности лизоцима метаболитами вагинальных лактобацилл. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2018; 4: 21–27. DOI: 10.36233/0372-9311-2018-4-21-27.
13. Cadieux P., Burton J., Gardiner G., Braunstein I., Bruce A.W., Kang C.Y., Reid G. Lactobacillus strains and vaginal ecology. *JAMA*. 2002; 287 (15): 1940–1941. DOI: 10.1001/jama.287.15.1940.
14. Motevaseli E., Shirzad M., Akrami S.M., Mousavi A.S., Mirsalehian A., Modarressi M.H. Normal and tumour cervical cells respond differently to vaginal lactobacilli, independent of pH and lactate. *J. Med. Microbiol.* 2013; 62 (7): 1065–1072. DOI: 10.1099/jmm.0.057521-0.
15. Bordignon V., Di Domenico E., Trento E., D'Agosto G., Cavallo I., Pontone M., Pimpinelli F., Mariani L., Ensoli F. How human papillomavirus replication and immune evasion strategies take advantage of the host DNA damage repair machinery. *Viruses*. 2017; 9 (12): 390. DOI: 10.3390/v9120390.
16. Kremleva E.A., Sgibnev A.V. Proinflammatory cytokines as regulators of vaginal microbiota. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2016; 162 (1): 75–78. DOI: 10.1007/s10517-016-3549-1.
17. Mangino G., Chiantore M.V., Iuliano M., Fiorucci G., Romeo G. Inflammatory microenvironment and human papillomavirus-induced carcinogenesis. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2016; 30: 103–111. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2016.03.007.
18. Ou Y.C., Fu H.C., Tseng C.W., Wu C.H., Tsai C.C., Lin H. The influence of probiotics on genital high-risk human papilloma virus clearance and quality of cervical smear: a randomized placebo-controlled trial. *BMC Womens Health*. 2019; 19 (1): 103. DOI: 10.1186/s12905-019-0798-y.
19. Сгибнев А.В., Кремлева Е.А., Щетинина Ю.С., Черкасова Ю.И. Совместное применение антимикробных и пробиотических препаратов как способ повышения эффективности терапии генитальных инфекций. *Акушерство и гинекология*. 2018; 4: 113–118. DOI: 10.18565/aig.2018.4.113-118.
20. Gao Y., Liu W., Wang W., Zhang X., Zhao X. The inhibitory effects and mechanisms of 3, 6-O-sulfated chitosan against human papillomavirus infection. *Carbohydrate Polymers*. 2018; 198: 329–338. DOI: 10.1016/j.carbpol.2018.06.096.

Сведения об авторах

Олейник Виктория Владимировна, ассистент, кафедра акушерства и гинекологии, ОрГМУ, г. Оренбург. ORCID 0000-0003-4774-558X.

Кремлева Елена Александровна, д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник, лаборатория по изучению механизмов формирования микробиоценозов человека, ИКВС УрО РАН; профессор, кафедра акушерства и гинекологии, ОрГМУ, г. Оренбург. ORCID 0000-0003-1916-784X.

Сгибнев Андрей Викторович, д-р биол. наук, доцент, зав. лабораторией по изучению механизмов формирования микробиоценозов человека, ИКВС УрО РАН; профессор, кафедра химии, ОрГМУ, г. Оренбург. ORCID 0000-0003-1866-1678.

(✉) **Сгибнев Андрей Викторович**, e-mail: sgibnew72@yandex.ru

Поступила в редакцию 13.08.2020

Подписана в печать 28.12.2020

Клинико-морфологические фенотипы при внутригрудном саркоидозе

Пальчикова И.А.¹, Денисова О.А.², Чернявская Г.М.², Пурлик И.Л.², Калачева Т.П.²,
Наумов А.О.², Соловьев М.М.²

¹ Томская областная клиническая больница (ТОКБ)
Россия, 634063, г. Томск, ул. И. Черных, 96

² Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

РЕЗЮМЕ

Цель – изучить клинические и морфологические параллели при разных вариантах течения саркоидоза органов дыхания с выделением новых фенотипов.

Материалы и методы. В исследование включен 121 пациент с саркоидозом органов дыхания в возрасте 21–66 лет (50,4% мужчин и 49,6% женщин, средний возраст обследованных на момент дебюта заболевания составил 38 лет) в период наблюдения 2007–2019 гг. В ходе обследования детально изучались жалобы пациентов, диагноз подтвержден гистологически во всех случаях. При расширенном гистологическом исследовании изучался количественный и качественный состав биоптата. Исследовалось количество гранулем в полях зрения, а также содержание в них таких показателей, как гигантские клетки, макрофаги, лимфоциты, нейтрофилы и эозинофилы. Оценивались качественные параметры на наличие гиалиноза, телец Шауманна, некроза, штампованности, кальциноза, фиброза и васкулита. Все пациенты ретроспективно были разделены на две клинические группы в зависимости от исходов заболевания. В первую группу вошли пациенты с благоприятным течением саркоидоза, протекающим без рецидивов и признаков прогрессирования; во вторую – с неблагоприятным течением заболевания, с рецидивами и прогрессированием, потребовавшие курсового и длительного назначения системных глюкокортикостероидов.

Результаты. Проведенный анализ показал, что среди всех общих клинических проявлений только наличие одышки, кожные проявления и потеря веса встречались достоверно чаще у пациентов с неблагоприятным течением внутригрудного саркоидоза ($p = 0,04$; $0,02$ и $0,01$ соответственно). Из морфологических параметров у этой группы пациентов в биоптатах значимо чаще встречалась большая численность макрофагов ($p < 0,01$).

Заключение. Прединдикторами неблагоприятного течения саркоидоза органов дыхания являются повышенная численность макрофагов в биоптате и более значимая потеря веса пациента.

Ключевые слова: саркоидоз, морфология, фенотипы внутригрудного саркоидоза.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом СибГМУ (протокол № 5045 от 28.11.2005).

Для цитирования: Пальчикова И.А., Денисова О.А., Чернявская Г.М., Пурлик И.Л., Калачева Т.П., Наумов А.О., Соловьев М.М. Клинико-морфологические фенотипы при внутригрудном саркоидозе. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (4): 18–24. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-18-24>.

Clinical and morphological phenotypes in intrathoracic sarcoidosis

Palchikova I.A.¹, Denisova O.A.², Chernyavskaya G.M.², Purlik I.L.², Kalacheva T.P.², Naumov A.O.², Soloviev M.M.²

¹ Tomsk Regional Clinical Hospital (TRCH)
96, I.Chernykh Str., Tomsk, 634063, Russian Federation

² Siberian State Medical University (SSMU)
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To study clinical and morphological phenotypes in different variants of the course of intrathoracic sarcoidosis and isolate new phenotypes.

Materials and methods. The study included 121 patients with intrathoracic sarcoidosis aged 21–66 years (50.4% were men, 49.6% were women, the average age at the time of the disease onset was 38 years) over the period 2007–2019. During the examination, patients' complaints were studied thoroughly, and the diagnosis was histologically verified in all cases. During an extended histological examination, the quantitative and qualitative composition of biopsy specimens was investigated. The number of granulomas in the field of vision and the content of giant cells, macrophages, lymphocytes, neutrophils, and eosinophils in them were studied. Qualitative parameters were assessed for the presence of hyalinos, Schaumann bodies, necrosis, stamping, calcification, fibrosis, and vasculitis. All patients were retrospectively divided into two clinical groups depending on the outcomes of the disease: group 1 included patients with a favorable course of sarcoidosis, proceeding without relapses and signs of progression; group 2 encompassed patients with an unfavorable course of the disease with relapses and progression, requiring long-term administration of systemic glucocorticoids.

Results. The analysis showed that among all general clinical manifestations, only the presence of dyspnea, skin manifestations, and weight loss occurred significantly more often in the patients with an unfavorable course of intrathoracic sarcoidosis ($p = 0.04$; 0.02 ; and 0.01 , respectively). Among morphological parameters, a large number of macrophages was significantly more frequent in the biopsy specimens in this group of patients ($p < 0.01$).

Key words: sarcoidosis, morphology, phenotypes of intrathoracic sarcoidosis.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

Conformity with the principles of ethics. All patients signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the local Ethics Committee at SSMU (Protocol No. 5045 of 28.11.2005).

For citation: Palchikova I.A., Denisova O.A., Chernyavskaya G.M., Purlik I.L., Kalacheva T.P., Naumov A.O., Soloviev M.M. Clinical and morphological phenotypes in intrathoracic sarcoidosis. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (4): 18–24. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-18-24>.

ВВЕДЕНИЕ

Саркоидоз относится к гранулематозным заболеваниям с образованием характерных гранул в легких, лимфатических узлах и других органах. Известно, что золотым стандартом постановки нозологического диагноза саркоидоза является биопсия из пораженного очага [1–3]. Гранулема, главным образом, состоит из эпителиоидных клеток, лимфоцитов и гигантских клеток. Также активными участниками при формировании гранул выступают другие клетки: альвеолярные макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы. В цитоплазме гигантских клеток нередко об-

наруживаются кристаллоидные включения, состоящие из холестерина; астероидные тельца и кальцифицированные пластинчатые тельца Шауманна [3, 4].

Иммунопатологические процессы, происходящие в организме больного, определяют не только клиническое течение, но и прогноз заболевания. При оценке течения саркоидоза необходим комплексный подход, учитывая клинические и морфологические проявления болезни. Саркоидоз представляет собой заболевание, которое развивается крайне неоднородно и с непредсказуемым клиническим течением [5].

Интенсивное изучение саркоидоза в последнее время привело к сомнениям в правильности критери-

ев оценки течения заболевания. Все чаще высказываются мнения о том, что необходимо отказаться от общепринятой рентгенологической классификации по стадиям и при оценке течения саркоидоза учитывать комплекс показателей [6]. В связи с этим в последнее время большое внимание уделяется вопросам выделения фенотипов при саркоидозе. Встречается небольшое количество работ по оценке морфологических параметров для прогнозирования течения саркоидоза [6, 7]. В основном поиск прогностических маркеров саркоидоза основан на лабораторных и инструментальных данных. Ряд ученых исследовали бронхоальвеолярный лаваж с изучением клеточного состава для определения активности саркоидоза органов дыхания [8–10]. Другие изучали различные показатели сыворотки крови [11–13].

Текущие исследования уделяют повышенное внимание изучению генов комплекса гистосовместимости. Поскольку точная диагностика саркоидоза опирается на результаты гистологического исследования, необходимо искать надежные морфологические маркеры, которые бы отражали связь с клиническими проявлениями болезни и, возможно, выделением каких-либо новых фенотипов. Вполне вероятно предположение, что для каждого клинического варианта болезни существует комбинация морфологических показателей, на основании которых можно будет выделять группы пациентов с неблагоприятным и рецидивирующим течением саркоидоза органов дыхания (СОД). В будущем появится возможность прогнозировать течение и исход заболевания, а также назначать терапию в более ранние сроки при неэффективном динамическом наблюдении ввиду того, что клинически невыраженный легочный саркоидоз может иметь фатальные последствия. Таким образом, необходимо более детальное изучение морфометрических параметров гранулемы, на основании которых возможно бы было прогнозировать течение заболевания и выделять различные клинико-морфологические фенотипы.

Цель исследования – изучить клинические и морфологические параллели при разных вариантах течения саркоидоза органов дыхания с выделением новых фенотипов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании принял участие 121 пациент с СОД в возрасте 21–66 лет (50,4% мужчин и 49,6% женщин, средний возраст обследованных на момент начала заболевания составил 38 лет). Пациенты проходили обследование на базе отделения пульмонологии и консультативно-диагностической поликлиники Томской областной клинической больницы

в период наблюдения 2007–2019 гг. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Визиты к саркоидологу происходили согласно Федеральным клиническим рекомендациям [14]. Всем пациентам проведен полный спектр исследований, включая анализ анамнестических и клинико-эпидемиологических данных, инструментальные и лабораторные методы.

В ходе обследования детально изучались жалобы пациентов. В 100% случаев проводилась видеоторакоскопия с прицельной биопсией из пораженного очага в легких и из внутригрудных лимфоузлов с патоморфологическим изучением биоптатов. Диагноз подтвержден гистологически у всех пациентов. При гистологическом исследовании изучался количественный и качественный состав биоптата. С помощью метода визуальной микроскопии (микроскоп Leica DM 3000, Leica Microsystems, Германия) по общепринятой методике в 10 полях зрения при 100-кратном увеличении подсчитывалось общее количество клеток. Исследовалось количество гранул в поле зрения (п/з), а также содержание в них следующих показателей: гигантские клетки, макрофаги, лимфоциты, нейтрофилы, эозинофилы (% из 100 увиденных в п/з). Качественно оценивались такие морфологические признаки, как гиалиноз, наличие телец Шауманна, некроза, штампованности, кальциноза, фиброза и васкулита.

Кальциноз и васкулит в биоптатах встречался крайне редко – всего по два случая. Фиброз в исследуемом материале не обнаружен. В этой связи указанные параметры в дальнейших расчетах не учитывались. Все больные ретроспективно были разделены на две клинические группы в зависимости от исходов заболевания в период наблюдения 2007–2019 гг. (6,4–11,6 лет). В первую группу вошли пациенты с благоприятным течением саркоидоза, протекающим без рецидивов и признаков прогрессирования (клинико-рентгенологических и функциональных), без применения системных глюкокортикостероидов (СГКС) либо случайного их назначения в небольших дозах коротким курсом (всего 85 человек, из них 35 мужчин и 50 женщин). Вторую группу составили пациенты с неблагоприятным течением заболевания, с рецидивами и прогрессированием, потребовавшие курсового длительного назначения СГКС (всего 36 человек, из них 26 мужчин и 10 женщин). Группы больных были сопоставимы по полу и возрасту. Критериями исключения были тяжелые сопутствующие патологии у пациентов: хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет при наличии осложнений или в стадии декомпенсации, онкопатология, туберкулез, болезни почек с почечной

недостаточностью, иные болезни легких с дыхательной недостаточностью, определяемой с помощью пульсоксиметрии.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 10,0 (StatSoft Inc., США). Для сравнения двух независимых выборок по уровню какого-либо признака использовался непараметрический критерий Манна – Уитни, рассчитывались средние величины, проводился непараметрический анализ перекрестных таблиц с расчетом критерия сопряженности χ^2 Пирсона, если ожидаемое явление принимало значение от 5 до 9, критерий χ^2 рассчитывался с поправкой Йетса. Если ожидаемое явление меньше 5, то для анализа использовался точный критерий Фишера. Статистические расчеты включали линейный корреляционный анализ Спирмена, анализ ассоциаций, анализ межгрупповых различий. Сила корреляционных связей характеризовалась прямой слабой при значениях r 0,18–0,26; прямой умеренной 0,28–0,44; обратной слабой –0,18...–0,26; обратной умеренной –0,28...–0,44. Проведен анализ доверительных интервалов (ДИ) сравниваемых показателей с определением значений верхних и нижних квантилей, рассчитаны относительные риски (ОР). Статистически значимыми считались отличия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ клинической симптоматики у обследованных больных показал достаточное многообразие жалоб: астенический синдром разной степени выраженности (41,3% случаев), потливость (29,8%), одышка (24%), кашель (48%), болевой синдром в грудной клетке (18,2%), перебои в работе сердца (20%), боли в суставах (18,2%), любые кожные проявления, но не люпус пернио (21,5%), изменение периферических лимфоузлов (18,2%), потеря веса (13%), лихорадка (29,8%). Острое течение саркоидоза в виде симптомокомплекса Лефгрена встретилось всего в 8,3% случаев (из них 6,6% в группе с благоприятным течением заболевания и 1,7% в группе с неблагоприятным течением саркоидоза без стати-

стической разницы), в большинстве случаев заболевание имело первично хроническое течение.

Проведенный анализ между группами показал, что среди всех общих клинических проявлений только наличие одышки, кожные проявления и потеря веса встречались статистически значимо чаще у больных с неблагоприятным течением саркоидоза ($p = 0,04$; 0,02 и 0,01 соответственно). Необходимо также отметить, что у пациентов с неблагоприятным течением саркоидоза в дебюте заболевания чаще встречался и бронхитический синдром ($p = 0,05$, $\chi^2 = 3,57$). По остальным жалобам у подавляющего большинства пациентов различий между группами не отмечалось.

По результатам проведенного исследования отмечено, что одним из наиболее типичных симптомов для саркоидоза любого течения является потеря веса. Выявлено, что в группе с благоприятным течением заболевания снижение веса было небольшим – в среднем до 1 кг. При неблагоприятном течении саркоидоза у пациентов отмечалась более выраженная потеря веса – от 4 кг и более (максимум до 40 кг). Установлено, что наличие потери веса увеличивает риск развития неблагоприятного течения саркоидоза более чем в 3 раза: ОР 3,6 при 95%-м ДИ 2,3–5,6 (табл. 1).

Таблица 1

Потеря веса при саркоидозе органов дыхания в группах, кг, $M \pm m$			
Показатель	Благоприятное течение, $n = 85$	Неблагоприятное течение, $n = 36$	p
Потеря веса	0,34 $\pm$ 0,19	3,94 $\pm$ 1,7	0,01

В соответствии с поставленной целью проведено сопоставление данных морфологического исследования у больных при разных вариантах течения внутригрудного саркоидоза. Выявлены количественные различия между группами по числу макрофагов, лимфоцитов и нейтрофилов в биоптате. Наличие качественных признаков между группами существенно не отличалось. Данные представлены в табл. 2 и 3.

Таблица 2

Количественные морфологические показатели биоптатов в разных группах по течению саркоидоза, $M \pm m$			
Показатель	Благоприятное течение, $n = 85$	Неблагоприятное течение, $n = 36$	p
Гранулемы, кол-во в п/з	1,47 $\pm$ 0,1	1,6 $\pm$ 0,15	0,492642
Гигантские клетки, %/100 в п/з	1,17 $\pm$ 0,11	1,33 $\pm$ 0,18	0,499801
Макрофаги, %/100 в п/з	65,5 $\pm$ 1,8	78,5 $\pm$ 2,1	0,000041**
Лимфоциты, %/100 в п/з	30 $\pm$ 1,5	19,2 $\pm$ 1,8	0,000076**
Нейтрофилы, %/100 в п/з	3,36 $\pm$ 0,4	1,3 $\pm$ 0,4	0,001734**
Эозинофилы, %/100 в п/з	1,0 $\pm$ 0,2	0,6 $\pm$ 0,27	0,225057

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Таблица 3

Проявления активности по данным морфологического исследования в разных группах по течению саркоидоза									
Признак	Благоприятное течение				Неблагоприятное течение				Статистический анализ
	есть признак		нет признака		есть признак		нет признака		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Гиалиноз	36	42,4	49	57,6	18	50	18	50	$p = 0,44$ $\chi^2 = 0,60$
Некроз	18	21,2	67	78,8	8	22,2	28	77,7	$p = 0,89$ $\chi^2 = 0,02^*$ Йетс = 0,01
Тельца Шауманна	14	16,5	71	83,5	10	27,8	26	72,2	$p = 0,15$ $\chi^2 = 2,03$
Штампованность	44	51,8	41	48,2	20	55,6	16	44,4	$p = 0,70$ $\chi^2 = 0,15$
Всего	85				36				

Отмечено, что при неблагоприятном течении заболевания достоверно чаще встречалось большее количество макрофагов в биоптате. При благоприятном течении чаще в количественном отношении встречались лимфоциты и нейтрофилы. Установлено, что преобладание макрофагов в биопсийном материале увеличивает риск развития неблагоприятного течения саркоидоза в 1,4 раза: ОР 1,4 при 95%-м ДИ 0,8–2,5.

Таким образом, очевидно, что неблагоприятное течение СОД сопровождается повышенной численностью макрофагов при гистологическом исследовании биоптата и большей потерей веса у больных. Благоприятное течение заболевания ассоциируется с относительной потерей веса (менее 1 кг) и более высоким числом нейтрофилов и лимфоцитов в биопсийном материале.

ОБСУЖДЕНИЕ

Комплексный анализ клинической симптоматики и морфологических данных между группами, различных по течению заболевания, показал, что большое значение в оценке прогноза саркоидоза имеет клеточный состав гранулем. Анализ по группам выявил, что достоверно большее количество макрофагов в биоптате наблюдалось при неблагоприятном и рецидивирующем течении СОД. Известно, что макрофаги играют исключительно важную роль в реализации иммунного ответа при саркоидозном процессе. Эти клетки продуцируют провоспалительные цитокины – интерлейкины (IL) IL-12, IL-6, IL-8, фактор некроза опухоли альфа и хемокины. Хемокины, в свою очередь, привлекают в фокус воспаления природные киллеры, нейтрофилы и нативные Т-лимфоциты (Th0) [11–13].

Вышеуказанные медиаторы воспаления приводят к альвеолиту, образованию гранулем и тканевому повреждению, а уровни цитокинов в жидкости брон-

хоальвеолярного лаважа и сыворотке крови больных могут служить маркерами активности воспаления при саркоидозе [14]. Также установлено, что у пациентов с неблагоприятным течением саркоидоза было более характерным снижение веса (более 3 кг). Причем выявленная корреляционная зависимость по анализу Спирмена установлена между числом макрофагов в биоптате и большей потерей веса больного при неблагоприятном течении ($r = 0,39, p < 0,05$), а также связь между числом лимфоцитов и относительно небольшим снижением веса при благоприятном течении заболевания ($r = 0,32, p < 0,01$).

Следует отметить, что в современных исследованиях авторы не только детально изучают пато- и морфогенез саркоидоза, но и проводят параллели между клиническим течением, рентгенологическими и другими данными, выделяя тем самым новые фенотипы заболевания. Так, М.А. Judson [15] выделяет три группы пациентов: первая группа – с внутригрудной лимфаденопатией и невыраженным патологическим процессом в легочной ткани; вторая – с незначительной лимфаденопатией и преимущественной локализацией гранулематозных комплексов периваскулярно, перибронхиально, вдоль междолевой плевры и субплеврально, третья группа – с крупными гранулематозными очагами в интерстиции, перибронхиально, с различными фиброзными изменениями (от средневыраженных до кистозно-буллезной трансформации).

При сравнении микроскопических особенностей М.А. Judson отметил, что в первой и второй группах гранулематозный процесс локализовался по ходу лимфатических коллекторов в периваскулярной и перибронхиальной тканях. При этом у пациентов первой группы не выявлялось развития склеротических изменений, некрозов и альвеолита, но примерно в 50% случаев в гигантских клетках обнаруживались тельца Шауманна и гранулемы имели «штампован-

ный» вид. Во второй группе выявлены альвеолит и бронхиолит в разной степени, а также зоны умеренного интерстициального фиброза и развитие склеротических изменений от слабых до умеренных. Пациенты третьей группы отличались существенно: крупные гранулематозные очаги в интерстиции (80% случаев), в разной степени был выражен альвеолит и бронхиолит, а также интерстициальный фиброз от умеренного до сильного. Гранулемы локализовались в интерстиции, перибронхиально, часть гранул затрагивала бронхиоло-альвеолярную зону, что приводило к выраженному фиброзу [15].

В другом исследовании автор выделяет фенотипы саркоидоза по гендерно-возрастному принципу, определяя течение заболевания в каждой группе по клинической симптоматике [16]: 1) мужчины 18–35 лет; 2) мужчины 36–60 лет; 3) женщины 18–35 лет; 4) женщины 36–60 лет; 5) лица старше 61 года. Предварительные данные позволяют считать перспективными гистологические исследования с определением клеточного состава гранул, поскольку, опираясь на них, можно судить о возможном сценарии развития течения СОД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные указывают на то, что риск развития неблагоприятного течения СОД ассоциирован с повышенной численностью макрофагов при гистологическом исследовании и клинически значимой потерей веса у пациентов. Преобладание большего числа лимфоцитов, а также нейтрофилов в саркоидозных гранулемах характерно для благоприятного течения СОД. На основании вышеуказанных данных возможно выделить два разных клинико-морфологических варианта течения внутригрудного саркоидоза: 1) макрофагальный вариант с выраженной потерей веса (характерен для рецидивирующего и неблагоприятного течения СОД); 2) лимфоцитарный вариант с минимальной потерей веса (характерен для благоприятного течения СОД).

Таким образом, между клиническими и морфологическими данными исследования легких и лимфоузлов при саркоидозе легких имеется тесная взаимосвязь. Морфологическое исследование биоптатов из пораженного очага вносит значимую информацию и дополняет клиническую картину, позволяя прогнозировать течение СОД. Преобладание макрофагов в биопсийном материале повышает риск неблагоприятного и рецидивирующего течения саркоидоза в 1,4 раза, а наличие значимой потери веса более чем в 3 раза увеличивает риск неблагоприятного течения заболевания.

С повсеместным внедрением в диагностику саркоидоза гистологических методов исследования возникает необходимость поиска новых фенотипов течения заболевания и выделения новых классификационных подтипов с учетом морфологических критериев. Возможно, именно наличие определенных морфологических маркеров может повлиять на лечение и исход заболевания. Данные настоящего исследования, несомненно, могут быть использованы в проведении морфологической диагностики при внутригрудном саркоидозе и применяться в реальной клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранова О.П., Илькович М.М., Сперанская А.А. Трудности диагностики саркоидоза органов дыхания. *Практическая медицина*. 2011; 3–1 (50): 58–62.
2. Калачева Т.П., Федосенко С.В., Денисова О.А., Чернявская Г.М., Попонина Т.М., Наумов А.О., Пальчикова И.А., Дудко Г.В., Карнаушкина М.А. Клинико-функциональные особенности течения саркоидоза органов дыхания в реальной практике. *Пульмонология*. 2020; 30 (2): 204–212. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-204-212.
3. Гудим Л.Н., Постникова Л.Б., Костров В.А., Мионов А.А., Кубышева Н.И. Качество жизни и физическая работоспособность у пациентов с саркоидозом органов дыхания. *Архив внутренней медицины*. 2020; 10 (1): 47–56. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-1-47-56.
4. Шкляев А.Е., Семёновых Е.А., Иванова Л.В., Ведёхина А.Н. Синдром Лефгрена: клиническое наблюдение. *Архив внутренней медицины*. 2019; 9 (4): 308–312. DOI: 10.25514/2226-6704-2019-9-4-308-312.
5. Саркоидоз. Клинические рекомендации. М.: РРО; 2019. URL: <http://spulmo.ru/obrazovatelnyeresursy/federalnyeklinicheskie-rekomendatsii/> (дата обращения: 22.09.2019).
6. Визель И.Ю., Визель А.А. Анализ эффективности применения преднизолона у больных саркоидозом органов дыхания: результаты ретроспективного наблюдения. *Пульмонология*. 2016; 26 (3): 316–322. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-3-316-322.
7. Шмалец А.А., Горбачевский С.В. Возможности и ограничения для начальной комбинированной специфической терапии легочной артериальной гипертензии в Российской Федерации. *Терапевтический архив*. 2020; 92 (12): 80–85. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.000840.
8. Pilzak K., Żebrowska A., Sikora M. et al. Physical functioning and symptoms of chronic fatigue in sarcoidosis patients. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2018; 1040: 13–21. DOI: 10.1007/5584_2017_85.
9. Визель А.А., Визель И.Ю. Саркоидоз в выступлениях и публикациях ежегодной конференции Американского торакального общества (ATS 2016). *ПМЖ*. 2017; 3: 206–210.
10. Bahmer T., Watz H., Develaska M. et al. Physical activity and fatigue in patients with sarcoidosis. *Respiration*. 2018; 95 (1): 18–26. DOI: 10.1159/000481827.
11. Лазарева Н.М., Баранова О.П., Кудрявцев И.В., Арсентьева Н.А., Любимова Н.Е., Сесь Т.П., Илькович М.М., Тото-

-
- лян А.А. Особенности цитокинового профиля при саркоидозе. *Медицинская иммунология*. 2020; 22 (5): 993–002. DOI: 10.15789/1563-0625-FOC-2064.
12. Визель И.Ю., Шмелев Е.И., Визель А.А., Ганибаева Г.С. Сравнение вновь выявленных больных саркоидозом молодого и старшего возраста. *ПМЖ*. 2018; 10 (1): 16–20.
13. Karadallı M.N., Boşnak-Güçlü M., Camcıoğlu B., Kokturk N., Türkteş H. Effects of Inspiratory Muscle Training in Subjects with Sarcoidosis: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Respir. Care*. 2016; 61 (4): 483–494. DOI: 10.4187/respcare.04312.
14. Kistorz S., Jastrzębski D., Sikora M., Zebrowska A., Margas A., epanik D., Swinder H., Ziora D. Predominance of comorbidities in the detriment of daily activity in sarcoidosis patients. *Adv. Exp. Medicine, Biology – Neuroscience and Respiration*. 2018; 1040: 7–12. DOI: 10.1007/5584_2017_87.
15. Judson M.A. Quality of life in sarcoidosis. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2017; 38 (4): 546–558. DOI: 10.1055/s-0037-1602589.
16. Черников А.Ю., Землянских Л.Г. Фенотипы саркоидоза. *Пульмонология*. 2012; (5): 53–55. DOI: 10.18093/0869-0189-2012-0-5-53-55.
-

Вклад авторов

Пальчикова И.А. – разработка концепции и дизайна; проведение исследований, формирование базы данных, их анализ и интерпретация; написание и подготовка текста статьи. Денисова О.А. – разработка концепции и дизайна; формирование базы данных, их анализ и интерпретация. Чернявская Г.М. – разработка концепции и дизайна; анализ и интерпретация данных; окончательное утверждение для публикации рукописи. Пурлик И.Л. – проведение исследований, анализ и интерпретация данных. Калачева Т.П. – разработка концепции и дизайна; написание рукописи статьи. Наумов А.О., Соловьев М.М. – анализ и интерпретация данных.

Сведения об авторах

Пальчикова Инна Александровна, врач-пульмонолог, ТОКБ, г. Томск. ORCID 0000-0003-4968-1110.

Денисова Ольга Александровна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины, врач-ревматолог, ревматологическое отделение терапевтической клиники, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0003-1652-9622.

Чернявская Галина Михайловна, д-р мед. наук, профессор, кафедра госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0003-0105-2307.

Пурлик Игорь Леонидович, д-р мед. наук, профессор, кафедра патологической анатомии, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0003-3757-0173.

Калачева Татьяна Петровна, канд. мед. наук, доцент, кафедра общей врачебной практики и поликлинической терапии, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0002-4292-7723.

Наумов Андрей Олегович, канд. мед. наук, доцент, кафедра организации здравоохранения и общественного здоровья, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0001-6532-2420.

Соловьев Михаил Михайлович, д-р мед. наук, профессор, кафедра госпитальной хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0002-9497-1013.

(✉) **Калачева Татьяна Петровна**, e-mail: tatyana-kalachyova@yandex.ru

Поступила в редакцию 03.11.2021

Подписана в печать 25.05.2021

Влияние нетоза на лизис фибринового сгустка при раке толстого кишечника

Паршина А.А., Цыбиков Н.Н., Терешков П.П., Караваева Т.М., Максименя М.В.

*Читинская государственная медицинская академия (ЧГМА)
Россия, 672090, г. Чита, ул. Горького 39а*

РЕЗЮМЕ

Цель – изучение особенностей формирования нейтрофильных внеклеточных ловушек, а также их влияния на фибринолиз у лиц, имеющих злокачественные новообразования толстого кишечника.

Материалы и методы. Группу пациентов составили лица с впервые выявленным раком толстого кишечника 2–3-й стадии без метастаза (17 человек, средний возраст 67 лет); контрольную группу – доноры, сопоставимые по полу и возрасту, не имеющие злокачественных опухолей (30 человек, средний возраст 68 лет). Из цельной крови создали экспериментальную модель, включавшую бедную тромбоцитами плазму крови и изолированную культуру нейтрофилов, предварительно индуцированных к нетозу внесением 100 нмоль РМА, инкубировали 4 ч, клетки осаждали центрифугированием, плазму отбирали для дальнейшего исследования. В качестве контроля использовали плазму, инкубированную с интактными нейтрофилами. О степени активации клеток судили по уровню интерлейкина (IL) 8 и PSGL-1. Нетоз подтверждали измерением уровня нуклеосом и флуоресцентной микроскопией. Оценку фибринолиза проводили в тесте тромбодинамики. Результаты сопоставляли с концентрацией компонентов фибринолитической системы, измеренных методом проточной цитометрии.

Результаты. В контроле индукция нетоза вызывает выраженную активацию нейтрофилов, сопровождающуюся повышением уровня IL-8, PSGL-1, плазминогена, снижением PAI-1 и усилением фибринолиза, в сравнении с интактными образцами. У пациентов зафиксирован больший, чем в группе контроля, уровень IL-8, PSGL-1, плазминогена, PAI-1 и показателей фибринолиза в интактных образцах. При этом индукция нетоза не привела к увеличению степени активации и значимому изменению данных показателей.

Заключение. Гибель нейтрофилов путем нетоза в местах тромбообразования может способствовать как формированию, так и растворению фибринового сгустка. Однако у лиц со злокачественными новообразованиями «смертельный» нетоз не приводит к локальному увеличению фибринолитического потенциала ввиду истощения внутриклеточных резервов протеаз нейтрофилов, что может являться одним из механизмов развития гиперкоагуляции и недостаточности фибринолиза при онкопатологии.

Ключевые слова: рак, нейтрофильные внеклеточные ловушки, фибринолиз, иммунотромбоз, нетоз, гиперкоагуляция.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ (проект № 19-34-90050).

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено ЧГМА (протокол № 86 от 01.11.2017).

Для цитирования: Паршина А.А., Цыбиков Н.Н., Терешков П.П., Караваева Т.М., Максименя М.В. Влияние нетоза на лизис фибринового сгустка при раке толстого кишечника. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (4): 25–31. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-25-31>.

The effects of NETosis on fibrinolysis in colon cancer patients

Parshina A.A.¹, Tsybikov N.N.¹, Tereshkov P.P.¹, Karavaeva T.M.¹, Maksimenya M.V.¹

Chita State Medical Academy (CSMA)

39a, Gorkogo Str., Chita, 672090, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To investigate formation of neutrophil extracellular traps (NETs) and their impact on fibrinolysis in patients with colon cancer.

Materials and methods. The study was performed in two groups. The experimental group consisted of patients with stage 2–3 non-metastatic colon cancer ($n = 17$, average age – 67 years). The control group included healthy volunteers matched by sex and age ($n = 30$, average age – 68 years). An experimental model was created from the whole blood. It included platelet-poor plasma and an isolated culture of neutrophils, previously induced to NETosis by adding 100 nmol PMA. The samples were incubated for 4 hours, then the test tubes were centrifuged to pellet cells and their remnants, and the plasma was transferred for subsequent examination. The plasma incubated with intact neutrophils was used as a control. The levels of interleukin-8 (IL-8) and P-selectin glycoprotein ligand-1 (PSGL-1) were used to determine the degree of cell activation. NETosis was confirmed by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and fluorescent microscopy. Fibrinolysis was assessed using the thrombodynamics test. The results were compared with the levels of fibrinolytic system components measured by flow cytometry.

Results. In the control group, NETosis induction contributed to pronounced neutrophil activation that was accompanied by an increase in the IL-8, PSGL-1, and plasminogen levels, a decrease in PAI-1, and enhancement of fibrinolysis, compared with the intact samples. Higher levels of IL-8, PSGL-1, plasminogen, and PAI-1 and intensified fibrinolysis were detected in the intact samples. However, PMA-induced NETosis did not result in an increase in the degree of activation and significant changes in the given parameters.

Conclusion. NETosis promotes both formation and lysis of fibrin clots. However, in cancer patients, suicidal NETosis does not contribute to fibrinolysis due to intracellular protease depletion, which may be one of the mechanisms causing hypercoagulation and insufficient fibrinolysis in cancer.

Key words: cancer, neutrophil extracellular traps, fibrinolysis, immunothrombosis, NETosis, hypercoagulation.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was supported by the Russian Foundation for Basic Research (Project No. 19-34-90050).

Conformity with the principles of ethics. All patients signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by Chita State Medical Academy (Protocol No. 86 of 01.11.2017).

For citation: Parshina A.A., Tsybikov N.N., Tereshkov P.P., Karavaeva T.M., Maksimenya M.V. The effects of NETosis on fibrinolysis in colon cancer patients. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (4): 25–31. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-25-31>.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что наличие онкологического процесса сопровождается развитием гиперкоагуляционного статуса и тромботических осложнений. В их основе лежат синтез и экспрессия раковыми клетками тромбогенных веществ, а также комплекс реакций, включающий в себя активацию и (или) повреждение эндотелия, активацию тромбоцитов и иммунных клеток, синтез цитокинов. Нейтрофилы, как представители врожденного иммунитета, являются участниками воспалительных процессов и реакций гемостаза. В составе тромбов различной локализации обнаруживаются как сами клетки, так и продук-

ты нетоза – нейтрофильные внеклеточные ловушки (НВЛ) [1]. На фоне активных исследований тромбогенных свойств НВЛ [2–7], возможность их влияния на фибринолиз, в особенности при злокачественных новообразованиях, оказалась изучена в значительно меньшей степени [8, 9].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в двух группах. Группу онкобольных составили пациенты с впервые выявленным раком толстого кишечника 2–3-й стадии без метастаза ($n = 17$, средний возраст 67 лет). Контрольную группу составили сопоставимые по полу и возрасту доноры, не имеющие злокачественных

опухолей (30 человек, средний возраст 68 лет). Первичный отбор доноров проводили на основании анкетирования, далее об отсутствии злокачественного процесса в группе контроля судили по результатам диспансеризации. Всем донорам перед проведением эксперимента измеряли температуру тела и выполняли общий анализ крови. Критерии исключения донора из исследования: температура тела выше 37 °С, гемоглобин менее 100 г/л, эритроциты менее $3,5 \times 10^{12}/л$, лейкоциты более $10 \times 10^9/л$, скорость оседания эритроцитов более 12 мм/ч. Прочие критерии исключения: прием антикоагулянтов/антиагрегантов, химиотерапия, острые воспалительные процессы или обострения хронических, наследственные заболевания системы крови, травмы или оперативные вмешательства в течение последних 6 мес.

Все доноры и пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Однократно забирали 25 мл периферической венозной крови в пробирки с 3,2%-м раствором цитрата натрия в качестве антикоагулянта. Для получения бедной тромбоцитами плазмы кровь центрифугировали 15 мин на скорости 1 500 об./мин, отбирали плазму для повторного центрифугирования 10 мин на скорости 3 000 об./мин, 90% полученного объема переносили в отдельные пробирки.

Для изоляции нейтрофильных гранулоцитов (НГ) центрифугировали цельную кровь на двойном градиенте плотности фиколла-урографина 1,077/1,093, кольцо гранулоцитов переносили в отдельные пробирки, отмывали фосфатным буферным раствором (ФБР), клетки осаждали центрифугированием, выполняли лизис остаточных эритроцитов (VersaLyse, Beckman Coulter, США), клетки вновь отмывали ФБР, центрифугировали, отбирали супернатант и к клеточному осадку вносили 4 мл среды RPMI1640, перемешивали и получали суспензию изолированных нейтрофилов. Жизнеспособность клеток проверяли окрашиванием 0,4%-м раствором метилового синего, использовали культуру при ее жизнеспособности не менее 98%. Количество клеток доводили до $4,5\text{--}6 \times 10^6/мл$.

Затем в две отдельные пробирки вносили по 1 мл суспензии, клетки осаждали центрифугированием, удаляли культуральную среду, после чего в одну пробирку к клеточному осадку добавляли 5 мкл ФБР, затем 1 мл аутоплазмы, перемешивали и получали суспензию интактных нейтрофилов в аутоплазме. В другую пробирку к клеточному остатку добавляли 5 мкл (100 нмоль) индуктора нетоза Phorbol-12-Myristate-13-Acetate (PMA) (Sigma Aldrich, США), затем 1 мл аутоплазмы, перемешивали и получали суспензию индуцированных к нетозу нейтрофилов в

аутоплазме. Полученные образцы обозначали следующим образом: PPP – бедная тромбоцитами плазма; INT – плазма, содержащая интактные нейтрофилы; PMA – плазма, содержащая предварительно индуцированные к нетозу нейтрофилы.

Образцы инкубировали 4 ч при 37 °С. Далее пробирки с INT и PMA центрифугировали для осаждения клеток и их остатков, плазму переносили в отдельные пробирки. Каждый образец плазмы исследовали в тесте тромбодинамики (ООО «Гема-Кор», Россия): регистрировали время начала лизиса фибринового сгустка (LOT), динамику лизиса (LP), время полного лизиса сгустка (LTE). Определяли концентрацию следующих компонентов: фибриноген (Fib), плазминоген/плазмин (PLS), тканевой активатор плазминогена (tPA), ингибитор активатора плазминогена 1 типа (PAI-1), Р-селектин гликопротеинлиганд 1 (PSGL-1), интерлейкин 8 (IL-8), с использованием наборов для мультиплексного анализа (Human Thrombosis Panel, BioLegend, США и Human Fibrinolysis Panel, BioLegend, США) методом проточной цитометрии. Об индукции нетоза судили по уровню внеклеточной ДНК (вкДНК), измеренной методом ИФА (Cell Death Detection ELISA^{plus}, Roche, Германия), а также путем визуализации с использованием флуоресцентной микроскопии.

Для этого 1 мл образцов INT и PMA, подготовленных по вышеописанной схеме, помещали в чашки для культур клеток, предварительно покрытую поли-L-лизином (Poly-L-Lysin, Sigma Aldrich, США). Чашки инкубировали 4 ч при 37 °С. После этого чашки трехкратно промывали ФБР, адгезированные клетки окрашивали с помощью красителя Sytox Green (Beckman Coulter, США), НВЛ визуализировали с использованием микроскопа Zoe Fluorescent Cell Imager (BioRad, США), зеленый канал, $\times 20$.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программного обеспечения Microsoft Excel и Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха $Me [Q_1; Q_3]$. Для сравнения результатов внутри групп использовали тест Вилкоксона, для сравнения между группами контроля и пациентов – U-тест Манна – Уитни. Значимыми считали отличия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Нетоз в группах контроля и пациентов подтвержден увеличением уровня вкДНК в образцах PMA по сравнению с интактными ($p_1 = 0,008$ и $p_2 = 0,05$, таблица). Кроме этого, микроскопия культур НГ позволила визуализировать НВЛ. На рисунке про-

демонстрированы интактные нейтрофилы и НВЛ в группе контроля (*a* и *b* соответственно) и пациентов (*c* и *d* соответственно). О степени активации клеток можно судить по продукции специфичного для нейтрофилов IL-8, а также по уровню свободного PSGL-1. Так, в контроле содержание IL-8 и PSGL-1 максимально в образцах плазмы после нетоза, однако у пациентов увеличения концентрации данных молекул в соответствующих образцах не выявлено. Влияние НВЛ на процесс фибринолиза зарегистрировано в контроле: увеличилась динамика лизиса фибрино-

вого сгустка (LP) и заметно сократилось время его полного растворения (LTE) (см. таблицу). В группе пациентов значимого изменения показателей фибринолиза не зафиксировано.

Изменение концентрации плазменных участников гемостаза, ассоциированных с нетозом, также выявлено в контроле: в образцах РМА по сравнению с интактными выявлено повышение уровня плазминогена и снижение – PAI-1. В группе пациентов колебание концентраций компонентов системы фибринолиза незначимо (см. таблицу).

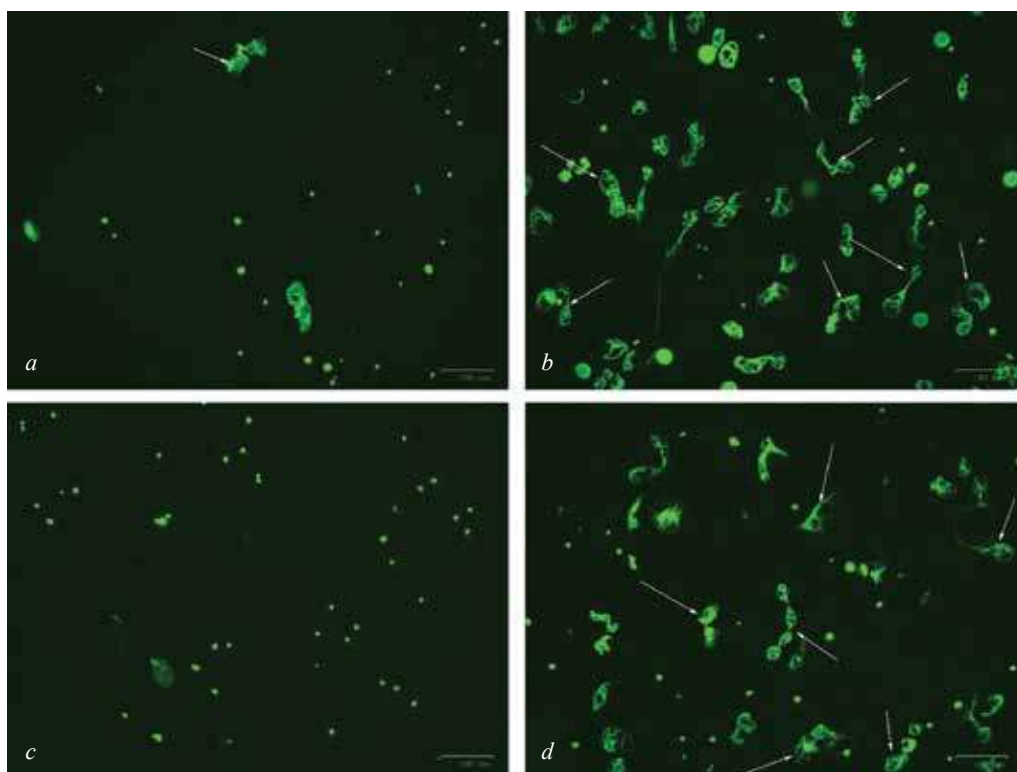


Рисунок. Интактные нейтрофилы: в контроле (*a*), группе пациентов (*c*); нейтрофильные внеклеточные ловушки: в контроле (*b*), группе пациентов (*d*). Краситель Sytox Green, $\times 20$. Белые стрелки – нейтрофильные внеклеточные ловушки

Таблица

Показатели активации и влияние интактных и индуцированных к нетозу нейтрофилов на фибринолиз и концентрацию компонентов фибринолитической системы, Me [Q_1 ; Q_3]						
Показатель	Группа контроля			p	Группа пациентов	
	Значение показателя		p_1		Значение показателя	p_2
вкДНК, ед. опт. пл.	INT	0,38 [0,22; 0,48]	0,008*	0,1	0,26 [0,18; 0,33]	0,01*
	PMA	0,5 [0,4; 0,6]		0,03*	0,34 [0,26; 0,41]	
PSGL-1, пг/мл	INT	865 [620,5; 1018,7]	0,01*	0,3	781,25 [431,8; 926,5]	0,2
	PMA	1236,7 [1071,2; 1340,5]		0,05*	791,5 [538,8; 1254,3]	
IL-8, пг/мл	INT	2422 [880,8; 4852,5]	0,007*	0,7	3150,7 [2007; 5470,8]	0,6
	PMA	7836,2 [5422,5; 10786,]		0,07	1677 [1006,8; 7777]	
LOT, мин	INT	30,2 [28,3; 40,7]	0,7	0,02*	24,8 [16,7; 28,6]	0,5
	PMA	29 [28,1; 36,7]		0,01*	24,1 [19; 25,5]	
LP, %/мин	INT	2,7 [2,2; 2,9]	0,01*	0,0003*	8,8 [5,1; 12,4]	0,4
	PMA	3 [2,9; 3,8]		0,001*	9,2 [4,7; 17,1]	

Показатель	Группа контроля		p	Группа пациентов	
	Значение показателя	p_1		Значение показателя	p_2
LTE, мин	INT	40,6 [36,8; 50,6]	0,02*	16,9 [12,6; 22,4]	0,8
	PMA	35,2 [27,8; 37,1]		16 [12,4; 24,8]	
PLS, мкг/мл	INT	547,1 [475; 732,5]	0,008*	805,1 [783,7; 825,6]	0,9
	PMA	767,7 [662; 864,1]		820 [787,9; 845]	
tPA, пг/мл	INT	63,5 [61,6; 64,7]	0,4	440,5 [227,5; 607,75]	0,5
	PMA	61,3 [59,7; 65,7]		389,7 [247; 672]	
PAI-1, пг/мл	INT	2101,5 [508; 2681,3]	0,008*	6376,2 [5258,5; 9428,8]	0,6
	PMA	1328,2 [1044,4; 2157,8]		7956,7 [5332,5; 10645,6]	
Fib, мкг/мл	INT	2882,7 [1877,3; 3142,6]	0,9	3203,4 [2749,6; 6229,9]	0,6
	PMA	2355,8 [1745; 3206,6]		3384,7 [2723,7; 8997]	

Примечание. INT – плазма после инкубации интактных нейтрофилов; PMA – плазма после инкубации PMA-индуцированных нейтрофилов; вкДНК – внеклеточная ДНК, ед. оп. пл. – единицы оптической плотности. Уровень значимости различий между группами контроля и пациентов (U -тест Манна – Уитни) – p ; уровень значимости различий между образцами INT и PMA в группе контроля (тест Вилкоксона) – p_1 ; уровень значимости различий между образцами INT и PMA в группе пациентов (тест Вилкоксона) – p_2 .

* значимые отличия при $p < 0,05$.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты демонстрируют разную эффективность индукции нетоза в исследованных группах. Меньший уровень вкДНК у пациентов (см. таблицу) позволяет говорить о том, что в использованной нами модели меньшее количество клеток погибло именно путем продукции НВЛ. Связано это, вероятно, с изменением эффективности внутриклеточного проведения стимула в виду преобладания иных сигнальных путей. Известно, что раковые клетки способны регулировать активность лейкоцитов в выгодную для прогрессии злокачественного процесса сторону [10–14], не исключено, что различный цитокиновый фон может повлиять и на «готовность» НГ к нетозу и (или) преобладающий путь (литический или прижизненный нетоз) [15].

Использованный нами PMA индуцирует литический (смертельный) нетоз, сопряженный с выходом в плазму не только хроматина, но и всех клеточных протеаз, которые и способствуют как выраженной активации системы плазминогена, так и неспецифическому протеолизу фибрина, показанному нами также ранее [16], где в присутствии апротинина не было зафиксировано признаков НВЛ-ассоциированного лизиса фибриновых пластин. Кроме большого количества клеток, подвергшихся нетозу, более выраженное воздействие на систему фибринолиза у здоровых лиц может быть обусловлено и способностью PAD4 – одного из ключевых ферментов нетоза, модифицировать структуру фибриногена. Это ведет к нарушению формирования фибрина и изменению его структуры [17, 18] и в данной работе может лежать в основе интенсификации фибринолиза в образцах PMA в контроле (см. таблицу).

Отсутствие усиления фибринолиза у пациентов в представленном эксперименте мы связываем с более слабым ответом клеток на индуктор (ниже уровень вкДНК и PSGL-1), с высокой концентрацией и активностью ингибиторов фибринолиза, в частности PAI-1, с преобладанием у онкобольных прокоагулянтных факторов, с исходно высокой активностью нестимулированных клеток (INT), что позволяет предположить меньшую внутриклеточную концентрацию протеаз, в связи с постоянной их секрецией во внеклеточное пространство, и, как следствие, незначительное нарастание их количества в процессе литического нетоза (что справедливо и для IL-8). На основании накопленных сведений мы предполагаем, что НВЛ как итог смертельного или прижизненного нетоза обладают разной активностью в отношении коагуляции и фибринолиза в связи с отличающимся количеством одномоментно выделяющего хроматина и разным составом ловушек, зависящим от стимулирующего сигнала [15], что лучше отражает ситуацию *in vivo*, однако это только предстоит проверить.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Компоненты НВЛ способны оказывать не только тромбогенный эффект, реализуемый за счет контакта нуклеосом с факторами свертывания крови, тромбоцитами и эндотелием, но и фибринолитический, основанный на активации системы плазмина и неспецифическим протеолизом фибрина, что вкупе с фагоцитозом тромбов другими лейкоцитами способствует реканализации сосудов после завершения реакций гемостаза. Однако наличие злокачественного процесса значительно смещает баланс «коагуляция – тромболизис» в сторону фибринообразования за

счет развития местного и системного воспалительного ответа, изменению пути формирования НВЛ и их количества и преобладанию прокоагулянтных эффектов вДНК над фибринолитическим потенциалом протеаз НГ. Это в сочетании с высоким уровнем ингибиторов фибринолиза, в конечном итоге, вносит свой вклад в формирование состояния хронической гиперкоагуляции, характерной для онкопатологии.

ЛИТЕРАТУРА

- Brinkmann V., Reichard U., Goosmann C., Fauler B., Uhlemann Y., Weiss D.S., Weinrauch Y., Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*. 2004; 303 (5663): 1532–1535. DOI: 10.1126/science.1092385.
- Fuchs T.A., Brill A., Duerschmied D., Schatzberg D., Monestier M., Myers D.D. Jr., Wroblewski S.K., Wakefield T.W., Hartwig J.H., Wagner D.D. Extracellular DNA traps promote thrombosis. *PNAS*. 2010; 107 (36): 15880–15888. DOI: 10.1073/pnas.1005743107.
- Martinod K., Demers M., Fuchs T.A., Wong S.L., Brill A., Gallant M., Hu J., Wang Y., Wagner D.D. Neutrophil histone modification by peptidylarginine deiminase 4 is critical for deep vein thrombosis in mice. *PNAS*. 2013; 110 (21): 8674–8679. DOI: 10.1073/pnas.1301059110.
- Czaikoski P.G., Mota J. M.S.C., Nascimento D.C., Sônego F., Castanheira F.V.e S., Melo P.H., Scortegagna G.T., Silva R.L., Barroso-Sousa R., Souto F.O., Pazin-Filho A., Figueiredo F., Alves-Filho J.C., Cunha F.Q. Neutrophil extracellular traps induce organ damage during experimental and clinical sepsis. *PLoS One*. 2016; 11 (2): e148142. DOI: 10.1371/journal.pone.0148142.
- Budnik I., Brill A. Immune factors in deep vein thrombosis initiation. *Trends in Immunology*. 2018; 39 (8): 610–623. DOI: 10.1016/j.it.2018.04.010.
- Grover S.P., Mackman N. Neutrophils, NETs, and immunothrombosis. *Blood*. 2018; 132 (13): 1360–1361. DOI: 10.1182/blood-2018-08-868067.
- Iba T., Hashiguchi N., Nagaoka I., Tabe Y., Murai M. Neutrophil cell death in response to infection and its relation to coagulation. *Journal of Intensive Care*. 2013; 1 (1): 13. DOI: 10.1186/2052-0492-1-13.
- Федоткина Ю.А., Панченко Е.П. Тромбозы в онкологии. Часть 1. *Атеротромбоз*. 2017; 1: 11–15. DOI: 10.21518/2307-1109-2017-1-11-15.
- Falanga A., Schieppati F., Russo L. Pathophysiology 1. Mechanisms of thrombosis in cancer patients. In: Soff G. (eds) Thrombosis and hemostasis in cancer. *Cancer Treatment and Research*. 2019; 179: 11–36. DOI: 10.1007/978-3-030-20315-3_2.
- Chennakrishnaiah S., Meehan B., D'Ast E., Montermini L., Lee T.H., Karatzas N., Buchanan M., Tawil N., Choi D., Divangahi M., Basik M., Rak J. Leukocytes as a reservoir of circulating oncogenic DNA and regulatory targets of tumor-derived extracellular vesicles. *J. Thromb. Haemost.* 2018; 16 (9): 1800–1813. DOI: 10.1111/jth.14222.
- Таширева Л.А., Перельмутер В.М., Манских В.Н., Денисов Е.В. Савельева О.Е., Кайгородова Е.В., Завьялова М.В. Типы иммуновоспалительных реакций как алгоритмы взаимодействия клеток в условиях репаративной регенерации и опухолевого роста. *Биохимия*. 2017; 82 (5): 732–748.
- Demers M., Wong S.L., Martinod K., Gallant M., Cabral E., Wang Y., Wagner D.D. Priming of neutrophils toward netosis promotes tumor growth. *Oncoimmunology*. 2016; 5 (5): e1134073. DOI: 10.1080/2162402X.2015.1134073.
- Shaul M.E., Fridlender Z.G. Cancer-related circulating and tumor-associated neutrophils –subtypes, sources and function. *FEBS J.* 2018; 285 (23): 4316–4342. DOI: 10.1111/febs.14524.
- Leal A.C., Mizurini D.M., Gomes T., Rochael N.C., Saraiva E.M., Dias M.S., Werneck C.C., Sielski M.S., Vicente C.P., Monteiro R.Q. Tumor-derived exosomes induce the formation of neutrophil traps: Implications for the establishment of cancer-associated thrombosis. *Sci. Rep.* 2017; 7 (1): 6438. DOI: 10.1038/s41598-017-06893-7.
- Thiam H.R., Wong S.L., Wagner D.D., Waterman C.M. Cellular Mechanisms of NETosis Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 2020; 36: 191–218. DOI: 10.1146/annurev-cellbio-020520-111016.
- Паршина А.А., Цыбиков Н.Н. Влияние нейтрофильных внеклеточных ловушек на коагуляционный гемостаз и фибринолиз у пациентов со злокачественными новообразованиями толстого кишечника. *Забайкальский медицинский вестник*. 2019; 4: 90–96.
- Damiana T., Damgaard D., Sidelmann J.J., Nielsen C.H., de Maat M.P., Münster A.M.B., Palarasah Y. Citrullination of fibrinogen by peptidylarginine deiminase 2 impairs fibrin clot structure. *Clinica Chimica Acta*. 2020; 501: 6–11. DOI: 10.1016/j.cca.2019.10.033.
- Zhou Y., Chen B., Mittereder N., Chaerkady R., Strain M., An L.-L., Rahman S., Ma W., Low C.P., Chan D., Neal F., Bingham III C.O., Sampson K., Darrah E., Siegel M.R., Hasni S., Andrade F., Vousden K.A., Mustelin T., Sims G.P. Spontaneous secretion of the citrullination enzyme PAD2 and cell surface exposure of PAD4 by neutrophils. *Frontiers in Immunology*. 2017; 8: 1200. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01200.

Вклад авторов

Паршина А.А. – разработка концепции и дизайна, выполнение эксперимента, анализ и интерпретация данных, написание рукописи. Цыбиков Н.Н. – разработка концепции, обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания, утверждение рукописи для публикации. Терешков П.П. – выполнение эксперимента, проверка критически важного интеллектуального содержания. Караваева Т.М. – анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания. Максименя М.В. – проверка критически важного интеллектуального содержания.

Сведения об авторах

Паршина Анастасия Анатольевна, аспирант, кафедра патологической физиологии, ЧГМА, г. Чита. ORCID 0000-0002-1458-2385.

Цыбиков Намжил Нанзатович, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патологической физиологии, ЧГМА, г. Чита. ORCID 0000-0002-0975-2351.

Терешков Павел Петрович, канд. мед. наук, вед. науч. сотрудник, лаборатория клинической и экспериментальной биохимии и иммунологии, НИИ молекулярной медицины, ЧГМА, г. Чита. ORCID 0000-0002-8601-3499.

Караваева Татьяна Михайловна, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория клинической и экспериментальной биохимии и иммунологии, НИИ молекулярной медицины, ЧГМА, г. Чита. ORCID 0000-0002-0487-6275.

Максименя Мария Владимировна, канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория клинической и экспериментальной биохимии и иммунологии, НИИ молекулярной медицины, ЧГМА, г. Чита. ORCID 0000-0001-6308-3411.

(✉) **Паршина Анастасия Анатольевна**, e-mail: a.parshina.csma@gmail.com

Поступила в редакцию 06.08.2020

Подписана в печать 28.12.2020

Взаимосвязь некоторых параметров мукозального иммунитета полости рта с уровнем витамина D у пациентов с множественным кариесом

Путнева А.С., Караваева Т.М., Максименя М.В., Терешков П.П., Мищенко М.Н.,
Фефелова Е.В., Цыбиков Н.Н., Паршина А.А.

Читинская государственная медицинская академия (ЧГМА)
Россия, 672090, г. Чита, ул. Горького 39а

РЕЗЮМЕ

Цель – оценить содержание иммунорегуляторных молекул в слюне у лиц с множественным кариесом и дефицитом 25(OH)D₃ и определить взаимосвязи их величин с концентрацией 25(OH)D₃ в крови.

Материалы и методы. Обследованы две группы лиц в возрасте 20–22 лет. В одну включены 15 человек с кариесом и уровнем 25(OH)D₃ менее 20 нг/мл, в другую (контрольную) – 15 здоровых человек с содержанием 25(OH)D₃ 30–100 нг/мл. В ротовой жидкости определены концентрации растворимых форм молекул B7.2 (CD86), Free Active TGF-β1, CTLA-4, PD-1, Tim-3, LAG-3, IGFBP-4, ICAM-1 методом проточной цитофлуориметрии, количество кателицидина LL-37, секреторного иммуноглобулина А (IgA) методом иммуноферментного анализа. Между определяемыми показателями рассчитан критерий корреляции Спирмена.

Результаты. У лиц с кариесом и дефицитом витамина D выявлено снижение значений Free Active TGF-β1, B7.2 (CD86), PD-1, Tim-3, sIgA, кателицидина LL-37 и повышение уровня IGFBP-4 и ICAM-1 в слюне. Обнаружено наличие прямых корреляционных связей между количеством 25(OH)D₃ в крови, с одной стороны, и значениями Free Active TGF-β1, CTLA-4, B7.2 (CD86), секреторного IgA, пептида LL-37 – с другой. Зафиксирована отрицательная взаимосвязь между величинами 25(OH)D₃ и ICAM-1.

Заключение. На фоне дефицита витамина D при множественном кариесе в ротовой жидкости регистрируются низкие концентрации Free Active TGF-β1, B7.2 (CD86), PD-1, Tim-3, секреторного IgA, кателицидина LL-37 по сравнению с контролем, но увеличены значения IGFBP-4 и ICAM-1.

Ключевые слова: множественный кариес, гиповитаминоз D, мукозальный иммунитет.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ЧГМА (протокол № 9 от 24.06.2019).

Для цитирования: Путнева А.С., Караваева Т.М., Максименя М.В., Терешков П.П., Мищенко М.Н., Фефелова Е.В., Цыбиков Н.Н., Паршина А.А. Взаимосвязь некоторых параметров мукозального иммунитета полости рта с уровнем витамина D у пациентов с множественным кариесом. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (4): 32–38. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-32-38>.

The association between parameters of oral mucosal immunity and 25-hydroxyvitamin D in patients with rampant caries

Putneva A.S., Karavaeva T.M., Maksimenya M.V., Tereshkov P.P., Mishchenko M.N., Fefelova E.V., Tsybikov N.N., Parshina A.A.

Chita State Medical Academy (CSMA)

39a, Gorkogo Str., Chita, 672090, Russian Federation

Aim. To determine the saliva level of immunoregulatory proteins in patients with rampant caries and 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) deficiency and evaluate the association of their concentration with 25(OH)D plasma level.

Materials and methods. The study was performed in two groups. The experimental group included 15 patients aged 20–22 years with rampant caries and the 25(OH)D plasma level of < 20 ng / ml. The control group encompassed 15 healthy age-matched volunteers with the 25(OH)D plasma level of 20–100 ng / ml. The concentrations of B7.2 (CD86), free active TGF- β 1, CTLA-4, PD-1, Tim-3, LAG-3, IGFBP-4, and ICAM-1 were assessed using flow cytometry. The levels of LL-37 and secretory immunoglobulin A (sIgA) were measured using ELISA. The Spearman's rank correlation coefficient was used to reveal a correlation between the indicated proteins and the 25(OH)D plasma level.

Results. A decrease in B7.2 (CD86), PD-1, Tim-3, sIgA, and LL-37 and elevation of IGFBP-4 and ICAM-1 saliva levels were detected in patients with rampant caries and 25-hydroxyvitamin D deficiency. A positive Spearman's rank correlation coefficient was revealed between plasma 25(OH)D and saliva levels of free active TGF- β 1, CTLA-4, B7.2 (CD86), LL-37, and sIgA. A negative correlation was revealed between 25(OH)D and ICAM-1.

Conclusion. 25(OH)D deficiency in patients with rampant caries is associated with decreased levels of B7.2 (CD86), PD-1, Tim-3, sIgA, and LL-37 and elevated levels of IGFBP-4 and ICAM-1 in the saliva.

Key words: rampant caries, 25-hydroxyvitamin D deficiency, mucosal immunity.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

Conformity with the principles of ethics. All individuals signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the local Ethics Committee at Chita State Medical Academy (Protocol No. 9 of 24.06.2019).

For citation: Putneva A.S., Karavaeva T.M., Maksimenya M.V., Tereshkov P.P., Mishchenko M.N., Fefelova E.V., Tsybikov N.N., Parsina A.A. The association between parameters of oral cavity mucosal immunity and 25-hydroxy-vitamin D3 plasma level in patients with multiple tooth decay. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (4): 32–38. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-32-38>.

ВВЕДЕНИЕ

Зубной кариес является многофакторным динамическим патологическим процессом, сопровождающимся деминерализацией и протеолизом твердых тканей зуба [1]. Это хроническое заболевание широко распространено как среди взрослых, так и детей [2]. Во всем мире выявлено приблизительно 2,4 млрд человек с нелеченым процессом [3], что, в свою очередь, обуславливает значимость поиска методов прогнозирования течения патологии и способов устранения причин ее развития.

Кариозный процесс формируется в результате комплексного воздействия внешних и внутренних факторов, среди которых важную роль играют не

только особенности питания (частота употребления сахара), присутствие ацидогенных бактерий, но и нарушение состояния местного иммунитета [2]. В реакции как врожденного, так и приобретенного местного иммунитета вовлечены многочисленные белки, присутствующие в слюне. Резистентность или восприимчивость к кариесу значительно коррелирует с изменениями содержания белков ротовой жидкости, модулирующих микрофлору полости рта, поэтому протеиновый состав слюны является чувствительным показателем здоровья зубов, неинвазивным биомаркером прогнозирования риска развития и течения патологии [4].

В ряде исследований показано, что множественный кариес развивается на фоне недостат-

ка витамина D [5]. Активная форма витамина D – кальцитриол – это один из основных гормонов, регулирующих фосфорно-кальцевый метаболизм и обеспечивающий минерализацию твердых тканей зубов [6]. Данное биологически активное вещество обладает иммуномодулирующей функцией, в частности способностью стимулировать выработку антимикробных пептидов, в том числе кателицидина LL-37, влиять на клетки иммунной системы [7–9].

Проведенное нами ранее исследование показало, что у лиц со средней и высокой интенсивностью кариозного процесса содержание $25(\text{OH})\text{D}_3$ в сыворотке крови ниже, чем у лиц с меньшей активностью процесса. Это, на наш взгляд, подтверждает данные литературы о том, что недостаток активных форм витамина D является значимым фактором развития кариеса.

Цель работы – оценка уровня некоторых иммунорегуляторных белков в ротовой жидкости у лиц с множественным кариесом и дефицитом витамина D и определение взаимосвязи их величин с концентрацией $25(\text{OH})\text{D}_3$ в крови.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 30 мужчин одного социального уровня в возрасте 20–22 лет (студенты ЧГМА), которые были распределены на две группы. В первую группу (контрольную) вошли 15 здоровых человек (индекс КПУ – сумма кариозных (К), пломбированных (П) и удаленных (У) зубов – равен 0,00 (0,00; 0,00)) с нормальным содержанием витамина D (30–100 нг/мл). Во вторую группу были включены 15 человек с высокой интенсивностью кариозного процесса (индекс КПУ = 10,3 (9,5; 11,5)) и дефицитом витамина D (количество $25(\text{OH})\text{D}_3$ менее 20 нг/мл). Группы формировали, учитывая Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых (2016). Уровень метаболита витамина D – $25(\text{OH})\text{D}_3$ определяли в сыворотке крови методом хемилюминесцентного иммунного анализа (Access 2).

Все участники подписали информированное согласие на участие в исследовании. В работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (с поправками 2013 г.). У всех лиц, принявших участие в исследовании, собирали ротовую жидкость, в которой определяли концентрацию растворимых мембранных белков (мембранного белка суперсемейства иммуноглобулинов, продукта гена *CD86* B7.2 (CD86), свободной фракции трансфор-

мирующего ростового фактора бета-1 (Free Active TGF- β 1), коингибирующих рецепторов (цитотоксического Т-лимфоцит-ассоциированного белка 4 (CTLA-4) и белка запрограммированной смерти клеток 1 (PD-1), белка Т-клеточного иммуноглобулина и муцинового домена-3 (Tim-3), белка гена активации лимфоцитов-3 (LAG-3)), белка 4, связывающего инсулиноподобный фактор роста (IGFBP-4), молекулу межклеточной адгезии 1 (ICAM-1)), используя набор для мультиплексного анализа Human Immune Checkpoint Panel 1 (Biolegend, США).

Анализ ротовой жидкости проводили без разведения, все этапы исследования выполнялись согласно инструкции набора (https://www.biolegend.com/Files/Images/media_assets/pro_detail/datasheets/750000504_HU_Immune_Checkpoint_Panel_1_Manual_R01.pdf). Результаты оценивали с помощью проточного цитофлуориметра Cytotflex LX (Beckman Coulter, США).

Кроме того, в ротовой жидкости оценивали количество антимикробного пептида – кателицидина LL-37, секреторного иммуноглобулина А (IgA) методом иммуноферментного анализа с использованием наборов реактивов Hycult Byotechnology (Дания), «ИФА-БЕСТ» (Россия) соответственно. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха $Me (Q_{25}; Q_{75})$; для сравнения двух независимых выборочных совокупностей применялся критерий Манна – Уитни. Для корреляционного анализа рассчитывался непараметрический критерий ранговой корреляции Спирмена. Значение $p < 0,05$ рассматривалось как статистически значимое. В работе использовались программные пакеты Statistica 10.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ результатов исследования показал, что при высокой интенсивности кариозного процесса в слюне значительно снижено (на 67,82%) содержание Free Active трансформирующего фактора роста (TGF) β 1 относительно контроля (рис.).

Известно, что в пульпе зуба имеется несколько изоформ TGF, которые экспрессируются одонтобластами, макрофагами, Т- и В-лимфоцитами пульпы зуба на поверхности плазматической мембраны клеток либо связываются с межклеточным матриксом [10]. Показано, что TGF- β 1 индуцирует в одонтобластах синтез коллагена III типа, регулирует транскрипцию неколлагеновых белков (дентинового сиалофосфопротеина (DSPP), дентинового матричного белка 1 (DMP1)) [10], играет важную роль в репаративном процессе, в развитии зубов, регулируя пролиферацию, дифференцировку клеток [10–12].

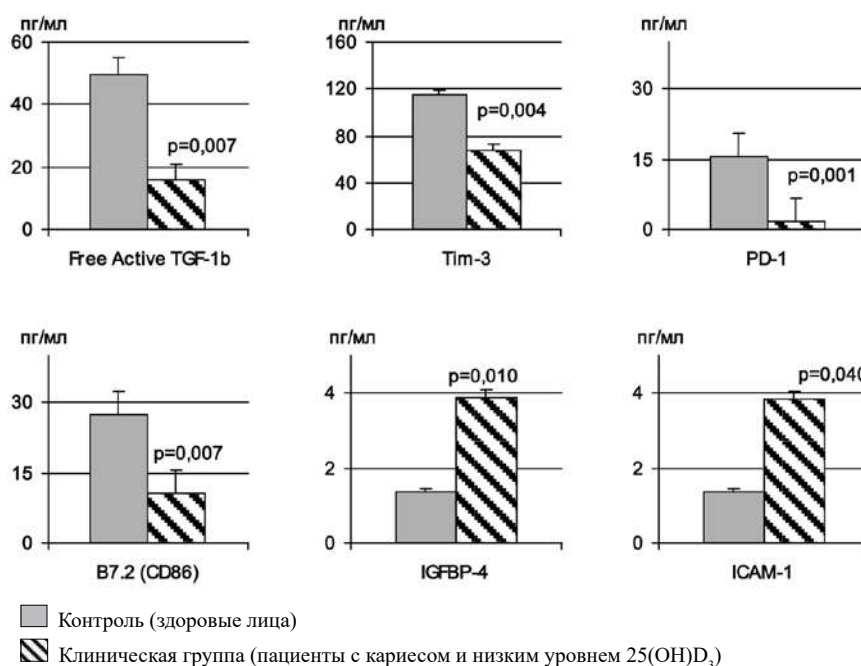


Рисунок. Уровень растворимых мембранных белков в слюне, регулирующих иммунный ответ, пг/мл

Предполагают, что физиологическая функция TGF- β в зрелых одонтоблестах связана с образованием вторичного дентина, минерализацией интактных и здоровых зубов, а также с деградацией матрикса при повреждении зубов [11]. Вероятно, TGF- β 1 принимает участие и в антимикробной защите зуба, хотя этот механизм до конца не понятен.

Нами обнаружено наличие прямой корреляционной связи средней силы ($r = 0,67$; $p < 0,001$) между уровнями Free Active TGF- β 1 в слюне и 25(OH)D₃ в крови у лиц с множественным кариесом и дефицитом витамина D. В контрольной группе такой зависимости обнаружено не было. В научной литературе тоже имеются данные о наличии корреляционных связей между значениями TGF- β 1 и витамина D₃ при некоторых заболеваниях [13], описывается роль витамина в метаболизме данного протеина [14].

Важное значение в оптимальном формировании клеточного иммунитета имеют костимуляторные и коингибиторные сигнальные молекулы, называемые еще иммунологическими контрольными «точками» (ИКТ). Существует несколько путей костимуляции и коингибирования Т-клеток. Костимулирование обеспечивается связыванием белка B7.2 (CD86) с CD28, локализованными на мембране Т-клеток. Коингибирующий сигнал, вызывающий ограничение клеточного иммунного ответа, индуцируется рецепторами, включающими в себя молекулы семейства CTLA-4 (Tim-3, Lag-3 и TIGIT). Эти молекулы начинают экспрессироваться на мембране Т-клеток после их акти-

вации и, связываясь с тем же протеином B7.2 (CD86), тормозят образование эффекторных Т-клеток.

Вторым компонентом ИКТ является коингибирующий рецептор PD-1, функция которого несколько отличается от таковой CTLA-4. Оба рецептора подавляют пролиферацию Т-клеток, их выживаемость, синтез цитокинов, но CTLA-4 угнетает клеточный иммунный ответ в ранней фазе и прежде всего в лимфоидных тканях, а PD-1 – в поздней фазе и в периферических тканях [15]. Коингибирующие рецепторы играют ключевую роль в поддержании иммунного гомеостаза и в предотвращении развития аутоиммунных процессов, при этом обеспечивая эффективные иммунные реакции для уничтожения патогенных микроорганизмов [15].

В нашем исследовании при высокой интенсивности кариозного процесса и дефиците витамина D по сравнению с контрольной группой в слюне статистически значимо были снижены величины PD-1 – на 83,82% ($p = 0,001$), Tim-3 – на 40,75% ($p = 0,004$) и B7.2 (CD86) – на 61,47% ($p = 0,007$) (см. рис.). Концентрации Lag-3 лишь демонстрировали тенденцию к снижению и были ниже на 50,11% по сравнению с контролем.

Корреляционный анализ выявил наличие прямых связей между значениями CTLA-4 слюны и 25(OH)D₃ ($r = 0,63$; $p = 0,010$) сыворотки крови, а также между цифрами B7.2 (CD86) и 25(OH)D₃ ($r = 0,70$; $p < 0,001$) у пациентов с кариесом и дефицитом витамина. Также в этой группе исследования обнаруже-

на прямая зависимость между величинами CTLA-4 и B7.2 (CD86) слюны ($r = 0,77$; $p < 0,001$). В контроле были обнаружены корреляции только между значениями показателей CTLA-4 и B7.2 (CD86) ($r = 0,56$; $p = 0,019$).

В нашем исследовании также было выявлено превышение содержания IGFBP-4 на 187,39% ($p = 0,01$) в ротовой жидкости относительно контроля у пациентов с множественным кариесом (см. рис.). IGFBP4 – это белок, который модулирует действие инсулиноподобного фактора роста (IGF-1). Инсулиноподобный фактор роста, его рецепторы, связывающие белки (IGFBPs), играют критическую роль в нормальном развитии, росте тканей, обмене веществ и гомеостазе [16]. IGF-1 является наиболее распространенным фактором роста в костном матриксе [16], некоторые из молекулярных механизмов его участия в остеогенной дифференцировке изучены, но о функции шести высокоаффинных белков, связывающих IGF (IGFBP 1–6), доступно гораздо меньше информации. Такие исследования в значительной степени ограничены ролью IGFBP-4 и IGFBP-5 в костной ткани [17].

Также нами обнаружено увеличение значений ICAM-1 в слюне у пациентов с кариесом на 181,02% ($p = 0,04$) относительно контроля (см. рис.). Интересно, что в этой группе была зафиксирована отрицательная взаимосвязь ($r = -0,56$; $p = 0,024$) между значениями метаболита витамина D и величинами данной молекулы межклеточной адгезии, в группе контроля сила корреляции была слабее ($r = -0,44$; $p = 0,047$). ICAM – протеин, регулирующий контакты между клетками иммунной системы, а также эндотелием сосудов [18], обеспечивающий прочную адгезию лейкоцитов к сосудистой стенке и способствующей проникновению этих клеток в слой интимы. Воспалительный процесс увеличивает экспрессию ICAM-1 [18]. Существуют работы, показывающие, что уровень sICAM-1 в крови коррелирует с тяжестью периодонтита [19]. C.L. Greillera и соавт. продемонстрировали, что метаболиты витамина D ослабляют индуцированную RV экспрессию ICAM-1 [20].

Кроме других прочих защитных механизмов, слюна человека содержит несколько иммуноглобулинов, составляющих около 5–15% от всех слюнных белков [21]. Основным подклассом иммуноглобулинов, обнаруженных в слюне, является IgA (50–60%), который действует как первая линия защиты [4]. В ряде исследований изучалась взаимосвязь между иммуноглобулинами слюны и формированием кариеса. A. Bagherian и соавт. [22], Т.К. Fidalgo и соавт. [23] выявили более высокие концентрации IgA при

данном заболевании, однако в другой работе сообщалось об обратной взаимосвязи между уровнем этого иммуноглобулина в слюне и интенсивностью кариеса у детей в возрасте 3–6 лет [24]. В то же время не было обнаружено каких-либо корреляций между концентрацией иммуноглобулина и активностью патологического процесса [22].

В нашем исследовании мы регистрировали снижение уровня IgA в слюне при множественном кариесе относительно контроля на 77,62% ($p < 0,001$) и уменьшение концентрации LL-37 на 62,5% ($p = 0,045$) (таблица). Корреляционный анализ выявил прямые связи между значениями метаболита витамина D, с одной стороны, и уровнем sIgA ($r = 0,88$; $p = 0,001$), а также пептида LL-37 ($r = 0,52$; $p = 0,037$) – с другой, в группе лиц, страдающих кариесом, и подобные корреляции в контроле.

Таблица

Содержание антимикробных пептидов ротовой полости в слюне у пациентов с множественным кариесом и дефицитом 25(OH)D₃, Me (Q₂₅; Q₇₅)

Показатель	Контроль, $n = 15$	Клиническая группа, $n = 15$
Секреторный IgA, г/л	55,00 (50,00; 61,46)	12,31 (9,11; 15,53) $p < 0,001$
Кателицидин LL-37, нг/мл	0,56 (0,37; 0,72)	0,21 (0,13; 0,38) $p = 0,045$

Примечание. Уровень значимости различий по сравнению с контролем – p .

Кателицидины, относящиеся к антимикробным пептидам, являются важными факторами врожденного иммунитета в полости рта [25, 26]. S. Davidopoulou и соавт. обнаружили, что концентрация LL-37 в слюне была ниже у детей с высокой активностью кариозного процесса по сравнению с детьми без данной патологии [27]. Активная форма витамина D также влияет на гуморальный Th2-иммунный ответ, угнетая экспрессию цитокинов Th1 и увеличивая секрецию Th2-цитокинов, в том числе IL-4 [9], что, возможно, сказывается на секреции иммуноглобулинов, в частности, на продукции IgA.

Таким образом, данные литературы и полученные нами результаты свидетельствуют о дисбалансе мукозального иммунитета как о важном факторе развития кариеса. Также, на наш взгляд, недостаток витамина D в организме может служить фактором развития этой патологии, наряду с пониженным содержанием в слюне Free Active TGF- β 1, B7.2 (CD86), PD-1, Tim-3, секреторного IgA, кателицидина LL-37 и повышенным уровнем IGFBP-4 и ICAM-1. Назначение

витамина, вероятно, приведет к нивелированию обнаруженных нарушений в мукозальном иммунитете.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На фоне дефицита витамина D при множественном кариесе в ротовой жидкости регистрируются низкие концентрации иммунорегуляторных белков Free Active TGF- β 1, B7.2 (CD86), PD-1, Tim-3, секреторного IgA, кателицидина LL-37 и высокие концентрации IGFBP-4 и ICAM-1 по сравнению с контрольной группой.

ЛИТЕРАТУРА

- Petersen P.E. Challenges to improvement of oral health in the 21st century – The approach of the WHO Global Oral Health Programme. *Int. Dent. J.* 2004; 54 (6; Suppl. 1): 329–343. DOI: 10.1111/j.1875-595X.2004.tb00009.x.
- Takahashi N., Nyvad B. The role of bacteria in the caries process: ecological perspectives. *J. Dent. Res.* 2011; 90 (3): 294–303. DOI: 10.1177/0022034510379602.
- Simon-Soro A., Sherriff A., Sadique S., Ramage G., Macpherson L., Mira A., Culshaw S., Malcolm J. Combined analysis of the salivary microbiome and host defence peptides predicts dental disease. *Sci. Rep.* 2018; 8 (1): 1484. DOI: 10.1038/s41598-018-20085-x.
- Hemadi A.S., Huang R., Zhou Y., Zou J. Salivary proteins and microbiota as biomarkers for early childhood caries risk assessment. *Int. J. Oral Sci.* 2017; 9 (11): e1. DOI: 10.1038/ijos.2017.35.
- Deane S., Schroth R.J., Sharma A., Rodd C. Combined deficiencies of 25-hydroxyvitamin D and anemia in preschool children with severe early childhood caries: A case-control study. *Paediatr. Child. Health.* 2018; 23 (3): e40–e45. DOI: 10.1093/pch/pxx150.
- Ахполова В.О., Брин В.Б. Обмен кальция и его гормональная регуляция. *Журнал фундаментальной медицины и биологии.* 2017; 2: 38–47.
- Фирсова И.В., Мокрова Е.А., Заводовский Б.В., Македонова Ю.А. Витамин D и его роль в развитии стоматологических заболеваний (Обзорная статья). *Современные проблемы науки и образования.* 2014; 6: 1047.
- Bivona G., Agnello L., Ciaccio M. The immunological implication of the new vitamin D metabolism. *Cent. Eur. J. Immunol.* 2018; 43 (3): 331–334. DOI: 10.5114/ceji.2018.80053.
- Mak A. The impact of vitamin D on the immunopathophysiology, disease activity, and extra-musculoskeletal manifestations of systemic lupus erythematosus. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19 (8): 2355. DOI: 10.3390/ijms19082355.
- Niwa T., Yamakoshi Y., Yamazaki H., Karakida T., Chiba R., Hu J.C.-C., Nagano T., Yamamoto R., Simmer J.P., Margolis H.C., Gomi K. The dynamics of TGF- β in dental pulp, odontoblasts and dentin. *Sci. Rep.* 2018; 8 (1): 4450. DOI: 10.1038/s41598-018-22823-7.
- Jain A., Bahuguna R. Role of matrix metalloproteinases in dental caries, pulp and periapical inflammation: An overview. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research.* 2015; 5 (3): 212–228. DOI: 10.1016/j.jobcr.2015.06.015.
- Chan C.P., Lan W.H., Chang M.C., Chen Y.J., Lan W.C., Chang H.H., Jeng J.H. Effects of TGF- β s on the growth, collagen synthesis and collagen lattice contraction of human dental pulp fibroblasts in vitro. *Arch. Oral Biol.* 2005; 50 (5): 469–479. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2004.10.005.
- Isik S., Ozuguz U., Tutuncu Y.A., Erden G., Berker D., Acar K., Aydin Y., Akbaba G., Helvacı N., Guler S. Serum transforming growth factor-beta levels in patients with vitamin D deficiency. *European Journal of Internal Medicine.* 2011; 23 (1): 93–97. DOI: 10.1016/j.ejim.2011.09.017.
- Fischer K.D., Agrawal D.K. Vitamin D regulating TGF- β induced epithelial-mesenchymal transition. *Respir. Res.* 2014; 15 (1): 146. DOI: 10.1186/s12931-014-0146-6.
- Joller N., Kuchroo V.K. Tim-3, Lag-3, and TIGIT. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2017; 410: 127–156. DOI: 10.1007/82_2017_62.
- Smith T.J. Insulin-like growth factor-I regulation of immune function: a potential therapeutic target in autoimmune diseases? *Pharmacol. Rev.* 2010; 62 (2): 199–236. DOI: 10.1124/pr.109.002469.
- Alkharobi H., Alhodhodi A., Hawsawi Y., Alkafaji H., Devine D., El-Gendy R., Beattie J. IGFBP-2 and -3 co-ordinately regulate IGF1 induced matrix mineralisation of differentiating human dental pulp cells. *Stem Cell Res.* 2016; 17 (3): 517–522. DOI: 10.1016/j.scr.2016.09.026.
- Naeini A.E., Moeinzadeh F., Vahdat S., Ahmadi A., Hedayati Z.P., Shahzeidi S. The effect of vitamin D administration on intracellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 levels in hemodialysis patients: a placebo-controlled, double-blinded clinical trial. *J. Res. Pharm. Pract.* 2017; 6 (1): 16–20. DOI: 10.4103/2279-042X.200994.
- Liu J., Duan J., Wang Y., Ouyang X. Intracellular adhesion molecule-1 is regulated by porphyromonas gingivalis through nucleotide binding oligomerization domain-containing proteins 1 and 2 molecules in periodontal fibroblasts. *J. Periodontol.* 2014; 85 (2): 358–368. DOI: 10.1902/jop.2013.130152.
- Greillera C.L., Suria R., Jolliffe D.A., Keadzeb T., Hirsmanbd A.G., Griffithsc Ch.J., Johnstonbe S.L., Martineauac A.R. Vitamin D attenuates rhinovirus-induced expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and platelet-activating factor receptor (PAFR) in respiratory epithelial cells. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology.* 2019; 187: 152–159. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2018.11.013.
- Van Nieuw Amerongen A., Bolscher J.G.M., Veerman E.C. Salivary proteins: protective and diagnostic value in cariology? *Caries Res.* 2004; 38 (3): 247–253. DOI: 10.1159/000077762.
- Bagherian A., Asadikaram G. Comparison of some salivary characteristics between children with and without early childhood caries. *Indian J. Dent. Res.* 2012; 23 (5): 628–632. DOI: 10.4103/0970-9290.107380.
- Fidalgo T.K., Freitas-Fernandes L.B., Ammari M., Matos C.T., Ribeiro de Souza I.P., Maia L.C. The relationship between unspecific s-IgA and dental caries: a systematic review and meta-analysis. *J. Dent.* 2014; 42 (11): 1372–1381. DOI: 10.1016/j.jdent.2014.07.011.
- Shifa S., Muthu M.S., Amaral D., Prabhu Rathna V. Quantitative assessment of IgA levels in the unstimulated whole

- saliva of caries-free and caries-active children. *J. Indian Soc. Pedodont. Prev. Dent.* 2008; 26 (4): 158–161. DOI: 10.4103/0970-4388.44031.
25. Khurshid Z., Naseem M., Yahya I., Asiri F., Mali M., Khan R.S., Sahibzada H.A., Zafar M.S., Moin S.F., Khan E. Significance and diagnostic role of antimicrobial cathelicidins (LL-37) peptides in oral health. *Biomolecules.* 2017; 7 (4): 80. DOI: 10.3390/biom7040080.
26. Murakami M., Ohtake T., Dorschner R.A., Gallo R.L. Cathelicidin antimicrobial peptides are expressed in salivary glands and saliva. *J. Dent. Res.* 2002; 81 (12): 845–850. DOI: 10.1177/154405910208101210.
27. Davidopoulou S., Diza E., Menexes G., Kalfas S. Salivary concentration of the antimicrobial peptide LL-37 in children. *Arch. Oral. Biol.* 2012; 57 (7): 865–869. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2012.01.008.

Вклад авторов

Путнева А.С., Караваева Т.М., Максименя М.В., Терешков П.П., Цыбиков Н.Н. – концепция и дизайн исследования. Путнева А.С., Терешков П.П., Мищенко М.Н., Фефелова Е.В. – сбор и обработка клинического и биологического материала. Терешков П.П., Путнева А.С., Паршина А.А. – статистическая обработка, дизайн графического материала. Путнева А.С., Караваева Т.М., Максименя М.В. – написание текста рукописи. Цыбиков Н.Н., Фефелова Е.В., Терешков П.П., Мищенко М.Н., Паршина А.А. – редактирование рукописи. Путнева А.С., Караваева Т.М., Максименя М.В., Терешков П.П., Мищенко М.Н., Фефелова Е.В., Цыбиков Н.Н., Паршина А.А. – утверждение окончательного варианта статьи.

Сведения об авторах

Путнева Александра Сергеевна, аспирант, кафедра патологической физиологии, ЧГМА, г. Чита. ORCID 0000-0003-3225-1333.

Караваева Татьяна Михайловна, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория клинической и экспериментальной биохимии и иммунологии, НИИ молекулярной медицины; доцент, кафедра химии и биохимии, ЧГМА, г. Чита. ORCID 0000-0002-0487-6275.

Максименя Мария Владимировна, канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория клинической и экспериментальной биохимии и иммунологии, НИИ молекулярной медицины; доцент, кафедра химии и биохимии, ЧГМА, г. Чита. ORCID 0000-0001-6308-3411.

Терешков Павел Петрович, канд. мед. наук, вед. науч. сотрудник, лаборатория клинической и экспериментальной биохимии и иммунологии, НИИ молекулярной медицины; доцент, кафедра химии и биохимии, ЧГМА, г. Чита. ORCID 0000-0002-8601-3499.

Мищенко Мария Николаевна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра стоматологии ФПК и ППС, ЧГМА, г. Чита. ORCID 0000-0003-4678-0527.

Фефелова Елена Викторовна, канд. мед. наук, доцент, кафедра патологической физиологии, ЧГМА, г. Чита. ORCID 0000-0002-0724-0352.

Цыбиков Намжил Нанзатович, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патологической физиологии, ЧГМА, г. Чита. ORCID 0000-0002-0975-2351.

Паршина Анастасия Анатольевна, ассистент, кафедра патологической физиологии, ЧГМА, г. Чита. ORCID 0000-0002-1458-2385.

(✉) Путнева Александра Сергеевна, e-mail: putnevaas@yandex.ru

Поступила в редакцию 24.09.2020

Подписана в печать 28.12.2020

Распространенность заболеваний и патологических состояний у молодых людей до 45 лет с абдоминальным ожирением в Сибири

Рагино Ю.И., Худякова А.Д., Стрюкова Е.В., Денисова Д.В., Щербакова Л.В.

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального исследовательского центра «Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН)
Россия, 630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1

РЕЗЮМЕ

Цель – изучение распространенности абдоминального ожирения (АО) в популяции молодых людей 25–44 лет г. Новосибирска, а также распространенности терапевтических заболеваний и патологических состояний у лиц с АО.

Материалы и методы. Проведено одномоментное популяционное обследование населения 25–44 лет г. Новосибирска. На скрининге обследованы 1 415 человек, из них 670 мужчин (47,3%) и 745 женщин (52,7%). Беременные и женщины в декретном отпуске не включались в исследование. У обследуемых оценивалось наличие таких заболеваний и патологических состояний, как АО, артериальная гипертензия (АГ), повышенный индекс массы тела, ишемическая болезнь сердца (по валидизированному эпидемиологическим и функциональным критериям с расшифровкой электрокардиограммы по Миннесотскому коду), сахарный диабет (СД), сниженная скорость клубочковой фильтрации (СКФ), хронический бронхит (ХБ), повышенный уровень в крови общего ХС (гиперХСемия), повышенный уровень в крови ХС-ЛНП (гиперХС-ЛНПемия).

Результаты. Распространенность АО в популяции 25–44 лет г. Новосибирска составила 42,4%, у мужчин – 42,7%, у женщин – 42,1%. Обнаружено, что в молодой популяции до 45 лет АО оказывает прямое влияние на развитие АГ (отношение шансов (ОШ) 2,550, 95%-й доверительный интервал (95%-й ДИ) 1,899–3,422, $p = 0,0001$), ХБ (ОШ = 1,830, 95%-й ДИ 1,326–2,527, $p = 0,0001$), гиперХСемии (ОШ = 1,486, 95%-й ДИ 1,193–1,851, $p = 0,0001$), гипер-ХС-ЛНПемии (ОШ = 1,527, 95%-й ДИ 1,222–1,907, $p = 0,0001$), обратное влияние на развитие сниженной СКФ (ОШ = 0,603, 95%-й ДИ 0,427–0,852, $p = 0,004$). В мужской популяции до 45 лет АО оказывает прямое влияние на развитие АГ, ХБ, гиперХСемии, гипер-ХС-ЛНПемии. В женской популяции до 45 лет АО оказывает прямое влияние на развитие СД, АГ, ХБ, гипер-ХС-ЛНПемии, и обратное – на развитие сниженной СКФ.

Заключение. Таким образом, в популяции до 45 лет абдоминальное ожирение ассоциировано с развитием распространенных терапевтических заболеваний и патологических состояний.

Ключевые слова: абдоминальное ожирение, популяция в возрасте до 45 лет, артериальная гипертензия, хронический бронхит, гиперхолестеринемия, сахарный диабет.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках бюджетной темы по государственному заданию № ААААА 17-117112850280-2, статистическая обработка и анализ материала проведены при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда № 21-15-00022.

Соответствие принципам этики. От всех лиц получено информированное согласие на обследование и обработку персональных данных. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН (протокол № 6/2013 от 25.06.2013).

Для цитирования: Рагино Ю.И., Худякова А.Д., Стрюкова Е.В., Денисова Д.В., Щербакова Л.В. Распространенность заболеваний и патологических состояний у молодых людей до 45 лет с абдоминальным ожирением в Сибири. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (4): 39–48. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-39-48>.

Prevalence of diseases and pathological conditions in young people under 45 years of age with abdominal obesity in Siberia

Ragino Yu.I., Khudyakova A.D., Striukova E.V., Denisova D.V., Shcherbakova L.V.

*Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (IIPM – Branch of IC&G SB RAS)
175/1, B. Bogatkova Str., Novosibirsk, 630089, Russian Federation*

ABSTRACT

Aim. To study the prevalence of abdominal obesity in young people aged 25–44 years in Novosibirsk, as well as the prevalence of diseases and pathological conditions in individuals with abdominal obesity.

Materials and methods. We conducted a cross-sectional, population-based study of the population of Novosibirsk aged 25–44 years. The screening examined 1,415 people, including 670 men and 745 women. For all individuals, we evaluated the presence of such conditions as abdominal obesity (AO), arterial hypertension (AH), increased body mass index (BMI), coronary heart disease (according to validated epidemiologic and functional criteria with ECG findings classified according to the Minnesota Code), diabetes mellitus (DM), reduced glomerular filtration rate (GFR), chronic bronchitis (CB), increased blood levels of total cholesterol (hypercholesterolemia) and low-density lipoprotein (LDL) cholesterol (hyper-LDL-cholesterolemia).

Results. The prevalence of AO in the population of Novosibirsk aged 25–44 years was 42.4%: in men – 42.7%, in women – 42.1%. We found that AO had a significant direct effect on the development of AH (odds ratio (OR) = 2.550, 95% confidence interval (CI) 1.899–3.422, $p = 0.0001$), CB (OR = 1.830, CI 1.326–2.527, $p = 0.0001$), hypercholesterolemia (OR = 1.486, CI 1.193–1.851, $p = 0.0001$), hyper-LDL-cholesterolemia (OR = 1.527, CI 1.222–1.907, $p = 0.0001$) and a reverse effect on reduced GFR (OR = 0.603, CI 0.427–0.852, $p = 0.004$). In the male population under 45 years of age, AO had a significant direct effect on the development of AH, CB, hypercholesterolemia, and hyper-LDL-cholesterolemia. In the female population under the age of 45, AO had a significant direct effect on the development of DM, AH, CB, and hyper-LDL-cholesterolemia and a reverse effect on the reduced GFR development.

Conclusion. Therefore, in the young Siberian population under 45 years of age, abdominal obesity is associated with the development of common diseases and pathological conditions.

Key words: abdominal obesity, population under 45 years of age, arterial hypertension, chronic bronchitis, hypercholesterolemia, diabetes mellitus.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was carried out within the state assignment No. AAAA-A17-117112850280-2; statistical processing and analysis were supported by the Russian Science Foundation grant No. 21-15-00022.

Conformity with the principles of ethics. An informed consent to examination and processing of personal data was obtained from all individuals. The study was approved by the local Ethics Committee at IIPM – Branch of IC&G SB RAS (Protocol № 6/2013 of 25.06.2013).

For citation: Ragino Yu.I., Khudyakova A.D., Striukova E.V., Denisova D.V., Shcherbakova L.V. Prevalence of diseases and pathological conditions in young people under 45 years of age with abdominal obesity in Siberia. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (4): 39–48. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-39-48>.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время ожирение представляет собой актуальную проблему, что связано с его прогрессирующим распространением и тяжестью осложнений,

которые нередко становятся причиной смерти больных в молодом возрасте [1, 2].

Проводимые в последние годы в мире актуальные исследования проблемы абдоминального ожирения посвящены изучению его

влияния на патологию эндокринной и сердечно-сосудистой систем [3–5].

Исследования последних лет показывают, что висцеральная жировая ткань служит не только для накопления энергетических субстратов, но и является своеобразной эндокринной железой, которая продуцирует множество различных веществ, действующих как на местном, так и на системном уровне. Продукты секреции клеток висцеральной жировой ткани (адипоцитов) являются гормонами (лептин, адипонектин, резистин), провоспалительными цитокинами (фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин (IL) 6, IL-8 и др.), протеинами ренин-ангиотензиновой системы, некоторые вовлечены в работу системы комплемента и сосудистый гемостаз (ингибитор активатора плазминогена 1 и др.) [6–9]. Основываясь на известных патологических эффектах разных биологических субстанций, секретируемых висцеральным адипоцитом, можно предположить, что повышенный уровень в крови адипокинов/цитокинов при абдоминальном ожирении является важным этиопатогенетическим звеном в развитии многих распространенных терапевтических заболеваний и патологических состояний.

Известна высокая распространенность в г. Новосибирске абдоминального ожирения (АО) и метаболического синдрома (МС) среди населения старше 45 лет [10]. В аспекте проблемы АО молодое население трудоспособного, фертильного возраста практически не изучено. Поэтому настоящее исследование посвящено изучению распространенности АО в популяции 25–44 лет г. Новосибирска, а также распространенности терапевтических заболеваний и патологических состояний у лиц с АО.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одномоментное популяционное обследование населения г. Новосибирска. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН (протокол № 6/2013 от 25.06.2013). Для построения популяционной выборки использовалась база территориального Фонда обязательного медицинского страхования лиц 25–44 лет по одному из районов г. Новосибирска, типичному по производственной, социальной, популяционно-демографической, транспортной структурам и уровню миграции населения. С помощью генератора случайных чисел была сформирована репрезентативная выборка в количестве 2 500 человек. Известно, что молодые возрастные группы относятся к наиболее ригидным в плане отклика, поэтому применялись методы поэтапного эпидемиологического стимулирования: почтовые

приглашения, телефонные звонки, информационные сообщения в СМИ. На скрининге обследованы 1 415 человек, из них 670 мужчин (47,3%) и 745 женщин (52,7%). Беременные и женщины в декретном отпуске не включались в исследование. Отклик составил 56,6%. От всех лиц получено информированное согласие на обследование и обработку персональных данных.

Обследование проводила бригада врачей, прошедших подготовку по стандартизованным эпидемиологическим методам скрининга. В программу обследования входили: демографические и социальные данные, опрос о привычке курения и употреблении алкоголя, социально-экономический опрос, диетологический опрос, история хронических заболеваний и употребления медикаментов, кардиологический опрос по Роуз, антропометрия, трехкратное измерение артериального давления (АД), спирометрия, запись электрокардиограммы (ЭКГ) с расшифровкой по Миннесотскому коду (МК) и др.

Определение окружности талии (ОТ) производили сантиметровой лентой, накладывая ее горизонтально посередине между нижним краем реберной дуги и крестцовым отделом подвздошной кости. Абдоминальное ожирение регистрировали при ОТ у мужчин ≥ 94 см, у женщин ≥ 80 см [11, 12]. Измерение АД проводилось трижды с интервалом в 2 мин на правой руке в положении сидя после 5-минутного отдыха с помощью автоматического тонометра Omron M5-I (Япония) с регистрацией среднего значения трех измерений. Артериальную гипертензию (АГ) регистрировали при систолическом АД (САД) ≥ 140 мм рт. ст. и (или) диастолического АД (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст. [12]. Расчет индекса массы тела (ИМТ) проводился по формуле $I = m/h^2$, где m – масса тела (кг), h – рост (м). Повышенным ИМТ считали более 25 кг/м² [12]. Курящими считались лица, выкуривающие хотя бы одну сигарету в сутки.

Эпидемиологический диагноз ишемической болезни сердца (ИБС) был установлен с помощью валидированных эпидемиологических (с использованием опросника по выявлению стенокардии Роуза) и функциональных критериев (запись ЭКГ с интерпретацией с использованием МК). Мы использовали следующее определение ИБС на ЭКГ, основанное на упомянутой системе классификации МК для интерпретации результатов ЭКГ (рекомендации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)):

– изменения ЭКГ, указывающие на ишемию (новые изменения ST-T или новый блок ветвей левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) – Миннесотский код: ST-депрессия 4.1; 4.2; подъем ST 9.2; БЛНПГ 7.1);

– развитие патологических зубцов Q на ЭКГ (Миннесотский код: 1.1.1–1.2.5, 1.2.7), включая отсутствие однозначных патологических зубцов Q на первой ЭКГ или в наборе ЭКГ, за которыми следует запись с патологическим зубцом Q, или любой зубец Q в отведениях V2–V3 $\approx 0,2$ с, или комплексом QS в отведениях V2 и V3, или зубцом Q $\approx 0,03$ с и $\approx 0,01$ мВ глубиной, или комплексом QS в отведениях I, II, aVL, aVF, или V4–V6 в любых двух отведениях смежной группы отведений (I, aVL, V6: V4–V6: II, III, aVF).

Сахарный диабет (СД) устанавливали по эпидемиологическим критериям при уровнях глюкозы плазмы крови натощак $\geq 7,0$ ммоль/л [13] и (или) при нормогликемии у лиц с медицинской историей установленного СД. Расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) производился по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), в которой учитываются раса, пол, возраст, креатинин сыворотки крови [14]. Снижение СКФ регистрировалось при показателях менее 90 мл/мин/1,73 см², нормальная – при СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 см². Микроальбуминурия у обследуемых не определялась.

Для обнаружения респираторных симптомов использовались опросник ВОЗ на выявление болезней органов дыхания и опросник ECRHS (European Community Respiratory Health Survey). Эпидемиологический диагноз хронического бронхита (ХБ) устанавливали при наличии кашля с мокротой не менее 3 мес в году или при наличии медицинской истории заболевания. Кроме этого, проводилось исследование функции внешнего дыхания (ФВД) методом спирометрии согласно рекомендациям по выполнению спирометрии на аппарате Spiro USB Micro Medical Limited (Великобритания).

Для анализа были выбраны три воспроизводимые попытки. Результаты спирометрии фиксировались и обрабатывались компьютерной диагностической программой Spida 5. Для оценки ФВД были отобраны лучшие показатели объема форсированного выдоха за первую секунду, форсированной жизненной емкости легких, их отношение. Калькуляция индексов ФВД проводилась с использованием сравнительных уравнений должных значений, полученных в ходе третьего национального исследования США (Third National Health and Nutrition Examination Survey – NHANES III) [15].

Однократный забор крови из локтевой вены проводился натощак через 12 ч после приема пищи. Показатели в крови липидного профиля, глюкозы и креатинина измеряли энзиматическим методом с использованием стандартных реактивов TermoFisher

на автоматическом биохимическом анализаторе KoneLab 30i (Финляндия). Пересчет глюкозы сыворотки крови в глюкозу плазмы крови осуществлялся по следующей формуле: глюкоза плазмы (ммоль/л) = $-0,137 + 1,047 \times$ глюкоза сыворотки (ммоль/л). Повышенным уровнем в крови общего ХС (гиперХСемия) считали $\geq 5,0$ ммоль/л, повышенным уровнем в крови ХС-ЛНП (гиперХС-ЛНПемия) – $\geq 3,0$ ммоль/л [12].

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программного пакета SPSS (версия 13.0). В связи с неправильным распределением большинства изучаемых показателей данные представлены для категориальных переменных в виде абсолютных и относительных значений n (%), в случае непрерывных переменных – в виде медианы и интерквартильного размаха Me (Q_{25} ; Q_{75}). Проверка нормального распределения проводилась с использованием критерия Колмогорова – Смирнова. Для сравнения двух независимых выборок использовался непараметрический U -критерий Манна – Уитни. Для сравнения долей использовался χ^2 Пирсона. Ассоциации оценивались с помощью множественного логистического регрессионного анализа, выполненного при следующих условиях: зависимая переменная является дихотомической; независимость наблюдений; отсутствие мультиколлинеарности, т.е. ситуаций, когда независимые переменные сильно коррелируют друг с другом ($r > 0,9$); линейная зависимость между каждой независимой переменной и логарифмом отношения шансов (ОШ) (логарифмические коэффициенты); независимость остатков. Результаты множественного логистического регрессионного анализа были представлены как ОШ и 95%-й доверительный интервал (95%-й ДИ) для ОШ. Критический уровень значимости нулевой гипотезы (p) был принят равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 1 415 обследованных лиц абдоминальное ожирение было определено у 600 человек (42,4%). Из 670 обследованных мужчин АО определено у 286 человек (42,7%), из 745 обследованных женщин – у 314 (42,1%). Таким образом, распространенность АО в популяции 25–44 лет г. Новосибирска составила 42,4%, у мужчин – 42,7%, у женщин – 42,1%.

В табл. 1 представлена характеристика исследованных факторов в зависимости от наличия абдоминального ожирения в популяции 15–44 лет г. Новосибирска. У лиц с наличием АО, в том числе и у мужчин, и у женщин, зафиксированы более высокие показатели САД, ДАД, окружности бедер (ОБ),

ИМТ, возраста, а также уровней в крови глюкозы, общего ХС, ХС-ЛНП. В популяции и у мужчин не выявлено различий в уровнях в крови креатинина в

зависимости от наличия АО. У женщин с АО уровень креатинина крови оказался ниже, чем у женщин без АО.

Таблица 1

Характеристика исследованных факторов в зависимости от наличия абдоминального ожирения в популяции 25–44 лет г. Новосибирска, Me (Q_{25} ; Q_{75})									
Непрерывная переменная	Популяция, n = 1 415			Мужчины, n = 670			Женщины, n = 745		
	АО есть, n = 600	АО нет, n = 815	p	АО есть, n = 286	АО нет, n = 384	p	АО есть, n = 314	АО нет, n = 431	p
САД	123,0 (114,0; 134,0)	116,5 (107,5; 125,5)	<0,001	128,0 (120,0; 137,5)	122,5 (115,5; 131,5)	<0,001	118,3 (109,5; 129,0)	110,3 (103,5; 118,5)	<0,001
ДАД	82,5 (75,0; 90,0)	76,0 (69,5; 82,5)	<0,001	85,5 (79,5; 92,5)	80,0 (74,5; 88,0)	<0,001	79,0 (72,0; 86,0)	72,0 (66,5; 77,9)	<0,001
ОТ	97,8 (88,8; 103,5)	77,0 (71,0; 85,0)	<0,001	101,1 (98,0; 107,9)	85,9 (81,0; 90,0)	<0,001	89,6 (84,9; 98,0)	72,0 (67,6; 76,0)	<0,001
Глюкоза	5,83 (5,41; 6,18)	5,62 (5,20; 5,94)	<0,001	5,94 (5,52; 6,25)	5,73 (5,41; 6,15)	<0,001	5,73 (5,41; 6,04)	5,41 (5,10; 5,73)	<0,001
Общий ХС	5,14 (4,52; 5,79)	4,83 (4,21; 5,43)	<0,001	5,27 (4,65; 5,50)	4,87 (4,26; 5,50)	<0,001	5,01 (4,39; 5,68)	4,78 (4,19; 5,39)	0,001
ХС-ЛНП	3,26 (2,66; 3,83)	3,02 (2,45; 3,60)	<0,001	3,34 (2,82; 4,01)	3,15 (2,55; 3,70)	0,001	3,15 (2,58; 3,72)	2,89 (2,36; 3,50)	<0,001
Креатинин	74,0 (66,5; 82,0)	75,0 (68,0; 82,0)	0,117	81,0 (73,0; 87,0)	79,0 (73,0; 86,0)	0,485	69,0 (64,0; 74,0)	71,0 (66,0; 77,0)	0,002
ОБ	108,7 (104,0; 114,0)	96,2 (92,9; 100,0)	<0,001	101,1 (104,5; 113,0)	97,1 (94,0; 100,4)	<0,001	109,0 (103,8; 116,0)	95,0 (91,8; 99,0)	<0,001
ИМТ	29,50 (27,07; 32,43)	22,60 (20,66; 24,66)	<0,001	29,90 (28,02; 32,41)	23,78 (21,85; 25,57)	<0,001	29,0 (25,81; 32,44)	21,78 (20,09; 23,44)	<0,001
Возраст	39,0 (33,8; 42,8)	35,8 (31,0; 41,1)	<0,001	38,5 (33,0; 42,4)	35,0 (30,4; 40,4)	<0,001	39,5 (34,8; 43,1)	36,4 (31,4; 41,4)	<0,001

В табл. 2 представлена распространенность некоторых терапевтических заболеваний и патологических состояний у людей до 45 лет с АО. В популяции у лиц с АО распространенность СД оказалась выше в 2,3 раза, АГ – в 2,3, ХБ – в 1,5, гиперХСемии – в 1,3 и гиперХС-ЛНПемии – в 1,2 раза, чем у лиц без АО. Аналогичные результаты выявлены у женщин. Так, у женщин с АО распространенность СД оказалась выше в 13,0 раза, АГ – в 4,4, ХБ – в 1,9, ги-

перХСемии – в 1,2 и гиперХС-ЛНПемии – в 1,3 раза, чем у женщин без АО. У мужчин значимые отличия выявлены только для АГ и липидных нарушений. Так, у мужчин с АО распространенность АГ оказалась выше в 1,8 раза, гиперХСемии – в 1,4 и гиперХС-ЛНПемии – в 1,2 раза, чем у мужчин без АО. Различий в распространенности ИБС и сниженной СКФ в зависимости от АО как в популяции, так у мужчин и женщин нами не выявлено.

Таблица 2

Распространенность терапевтических заболеваний и патологических состояний в зависимости от наличия абдоминального ожирения в популяции 25–44 лет г. Новосибирска, %									
Категориальная переменная	Популяция, n = 1 415			Мужчины, n = 670			Женщины, n = 745		
	АО есть, n = 600	АО нет, n = 815	p	АО есть, n = 286	АО нет, n = 384	p	АО есть, n = 314	АО нет, n = 431	p
Определенная ИБС	3,8	3,0	0,430	2,9	2,6	0,839	4,7	3,4	0,396
СД	3,5	1,5	0,022	4,9	11,0	0,260	2,6	0,2	0,004
АГ	28,1	12,3	<0,0001	37,9	21,1	<0,0001	19,2	4,4	<0,001
ХБ	26,5	17,7	<0,001	31,5	24,4	0,072	21,8	11,7	0,001

Окончание табл. 2

Категориальная переменная	Популяция, $n = 1\,41$			Мужчины, $n = 670$			Женщины, $n = 745$		
	АО есть, $n = 600$	АО нет, $n = 815$	p	АО есть, $n = 286$	АО нет, $n = 384$	p	АО есть, $n = 314$	АО нет, $n = 431$	p
ГиперХСемия	56,2	43,5	<0,0001	61,4	44,7	<0,0001	51,4	42,5	0,016
ГиперХС-ЛНПемия	62,5	50,4	<0,0001	66,3	56,2	0,009	59,1	45,3	0,001
Сниженная СКФ	21,3	24,4	0,254	9,8	9,9	0,983	30,5	37,3	0,166

На следующем этапе исследования, с целью оценки влияния АО на развитие терапевтических заболеваний и патологических состояний, был проведен логистический регрессионный анализ (табл. 3). Категориальные переменные наличия ИБС, СД, АГ, ХБ, липидных нарушений и сниженной СКФ были вклю-

чены в отдельных моделях в качестве зависимых переменных, а АО, пол, возраст и некоторые другие параметры – в качестве независимых переменных.

Нами выявлено значимое влияние АО на развитие АГ в популяции, в том числе и у мужчин, и у женщин (см. табл. 3)

Таблица 3

Логистический регрессионный анализ оценки влияния абдоминального ожирения на развитие терапевтических заболеваний и патологических состояний в популяции 25–44 лет г. Новосибирска

Категориальная переменная	Популяция, $n = 1\,415$			Мужчины, $n = 670$			Женщины, $n = 745$		
	ОШ	95%-й ДИ	p	ОШ	95%-й ДИ	p	ОШ	95%-й ДИ	p
Определенная ИБС	1,158	0,624–2,147	0,642	1,048	0,384–2,856	0,928	1,194	0,538–2,652	0,663
СД	1,971	0,950–4,087	0,068	1,255	0,545–2,890	0,593	10,765	1,316–88,057	0,027
АГ	2,550	1,899–3,422	0,0001	2,070	1,450–2,956	0,0001	4,074	2,343–7,082	0,0001
ХБ	1,830	1,326–2,527	0,0001	1,655	1,069–2,563	0,024	2,130	1,311–3,459	0,002
ГиперХСемия	1,486	1,193–1,851	0,0001	1,805	1,313–2,483	0,0001	1,293	0,957–1,746	0,094
ГиперХС-ЛНПемия	1,527	1,222–1,907	0,0001	1,439	1,040–1,990	0,028	1,595	1,180–2,156	0,002
Сниженная СКФ	0,603	0,427–0,852	0,004	0,708	0,364–1,376	0,309	0,573	0,382–0,861	0,007

В популяции на развитие АГ, наряду с АО, значимое влияние оказывали возраст (ОШ = 1,089, 95%-й ДИ 1,062–1,117, $p = 0,0001$), мужской пол (ОШ = 3,632, 95%-й ДИ 2,677–4,928, $p = 0,0001$) и курение (ОШ = 1,689, 95%-й ДИ 1,18–2,402, $p = 0,003$). У мужчин на развитие АГ, наряду с АО, значимое влияние оказывал только возраст (ОШ = 1,074, 95%-й ДИ 1,041–1,107, $p = 0,0001$). У женщин на развитие АГ, наряду с АО, значимое влияние оказывали возраст (ОШ = 1,128, 95%-й ДИ 1,077–1,180, $p = 0,0001$) и курение (ОШ = 2,102, 95%-й ДИ 1,166–3,789, $p = 0,014$).

Установлено значимое влияние АО на развитие ХБ в популяции, в том числе и у мужчин, и у женщин (см. табл. 3). В популяции на развитие ХБ, наряду с АО, значимое влияние оказывали возраст (ОШ = 1,038, 95%-й ДИ 1,01–1,067, $p = 0,008$), мужской пол (ОШ = 1,457, 95%-й ДИ 1,062–2,001, $p = 0,020$) и курение (ОШ = 6,284, 95%-й ДИ 4,242–9,308, $p = 0,0001$). У мужчин

на развитие ХБ, наряду с АО, значимое влияние оказывали возраст (ОШ = 1,040, 95%-й ДИ 1,002–1,080, $p = 0,039$) и курение (ОШ = 7,268, 95%-й ДИ 3,981–13,270, $p = 0,0001$). У женщин на развитие ХБ, наряду с АО, значимое влияние оказывало только курение (ОШ = 5,230, 95%-й ДИ 3,062–8,933, $p = 0,0001$).

Нами выявлено значимое влияние АО на развитие гиперХС-ЛНПемии в популяции, в том числе у мужчин (см. табл. 3). В популяции на развитие гиперХС-ЛНПемии, наряду с АО, значимое влияние оказывали возраст (ОШ = 1,037, 95%-й ДИ 1,019–1,056, $p = 0,0001$) и мужской пол (ОШ = 1,541, 95%-й ДИ 1,247–1,905, $p = 0,0001$). У мужчин на развитие гиперХС-ЛНПемии, наряду с АО, значимое влияние оказывал только возраст (ОШ = 1,032, 95%-й ДИ 1,005–1,060, $p = 0,020$). У женщин также на развитие гиперХС-ЛНПемии значимое влияние оказывал только возраст (ОШ = 1,042, 95%-й ДИ 1,016–1,067, $p = 0,001$).

Установлено значимое влияние АО на развитие гиперХСемии в популяции, в том числе у мужчин (см. табл. 3). В популяции на развитие гиперХСемии, наряду с АО, значимое влияние оказывали возраст (ОШ = 1,046, 95%-й ДИ 1,028–1,065, $p = 0,0001$) и мужской пол (ОШ = 1,310, 95%-й ДИ 1,064–1,613, $p = 0,011$). У мужчин на развитие гиперХС-ЛНПемии, наряду с АО, значимое влияние оказывал только возраст (ОШ = 1,048, 95%-й ДИ 1,021–1,076, $p = 0,001$). У женщин на развитие гиперХСемии оказывал влияние только возраст (ОШ = 1,045, 95%-й ДИ 1,021–1,069, $p = 0,0001$).

Нами выявлено значимое влияние АО на развитие СД у женщин (см. табл. 3). В популяции на развитие СД значимое влияние оказывали возраст (ОШ = 1,113, 95%-й ДИ 1,045–1,185, $p = 0,001$) и мужской пол (ОШ = 2,976, 95%-й ДИ 1,440–6,151, $p = 0,003$); у мужчин – только возраст (ОШ = 1,152, 95%-й ДИ 1,065–1,247, $p = 0,0001$), а у женщин – только АО.

Наконец, нами выявлено значимое «обратное» влияние АО на развитие сниженной СКФ в популяции, в том числе у женщин (см. табл. 3). В популяции на развитие сниженной СКФ, наряду с АО, значимое влияние оказывали возраст (ОШ = 1,083, 95%-й ДИ 1,054–1,113, $p = 0,0001$) и женский пол (ОШ = 0,183, 95%-й ДИ 0,125–0,268, $p = 0,0001$). У мужчин на развитие сниженной СКФ значимое влияние оказывал только возраст (ОШ = 1,099, 95%-й ДИ 1,035–1,167, $p = 0,002$). У женщин на развитие сниженной СКФ, наряду с АО, возраст также оказывал значимое влияние (ОШ = 1,078, 95%-й ДИ 1,046–1,112, $p = 0,0001$). Мы не обнаружили влияния АО на развитие ИБС в целом в популяции.

Таким образом, в молодой популяции до 45 лет АО оказывает значимое прямое влияние на развитие АГ, ХБ, гиперХСемии, гиперХС-ЛНПемии, и обратное – на развитие сниженной СКФ. В мужской популяции до 45 лет АО оказывает значимое прямое влияние на развитие АГ, ХБ, гиперХСемии, гиперХС-ЛНПемии. В женской популяции до 45 лет АО оказывает значимое прямое влияние на развитие СД, АГ, ХБ, гиперХС-ЛНПемии, и обратное – на развитие сниженной СКФ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты относительно прямого влияния АО на развитие АГ у молодых людей до 45 лет соответствуют давно известным данным о связи абдоминального ожирения и АГ, в том числе и как критериев/признаков МС, а также данным других исследований последних лет. Так, Y. Zhao и соавт. в когортном исследовании сельских жителей

Китая широкой возрастной группы было показано, что АО увеличивает 6-летний риск развития АГ и у мужчин, и у женщин [16]. J.B. Almeida и соавт. выявили, что у молодых женщин с АО в возрасте 20–59 лет распространенность АГ в 2 раза выше, чем у женщин без АО [17].

Полученные нами результаты относительно прямого влияния АО на развитие ХБ у молодых людей до 45 лет не противоречат данным других исследований. Так, E. Pekkarinen и соавт. заключили, что даже незначительное АО у здоровых некурящих взрослых людей ассоциировано с обструктивными изменениями в легких и снижением жизненной емкости легких по данным спирометрии [18]. Сходные данные получены A. Vatrella и соавт. при обследовании когорты женщин в Италии [19]. Обсуждая возможный механизм такой ассоциации АО и ХБ, важно отметить этиопатогенетический синергизм провоспалительных биомолекул, секретируемых висцеральными адипоцитами при АО, и факторов хронического воспалительного процесса, потенцирующих развитие хронических воспалительных заболеваний, в том числе ХБ [6, 20].

Полученные данные относительно прямого влияния АО на развитие липидных нарушений (гиперХСемия, гиперХС-ЛНПемия) у молодых людей до 45 лет были ожидаемыми, поскольку также давно известно о связи абдоминального ожирения и липидных нарушений, в том числе и как критериев/признаков МС. Z. Hertelyova и соавт. также выявили положительную ассоциацию показателя не-ХС-ЛВП с повышенными ОТ и ИМТ у студентов, однако, в отличие от нас, они не обнаружили связи ОТ с уровнем общего ХС крови [21].

Известна потенцирующая роль МС, основой которого является АО и инсулинорезистентность, в развитии СД 2-го типа. В этом отношении мы получили не совсем ожидаемые результаты относительно ассоциации АО и СД, поскольку эта ассоциация была выявлена нами только у женщин. Однако нужно отметить, что в нашем исследовании мы определяли СД только по эпидемиологическим критериям (по уровню глюкозы плазмы крови натощак) [13] и не учитывали тип СД. F. Salehinia с соавт. тоже выявили ассоциацию АО с развитием СД 2-го типа в 12-летнем когортном исследовании только у женщин старше 20 лет [22].

Полученные нами результаты относительно обратного влияния АО на развитие сниженной СКФ у молодых людей до 45 лет, в том числе у женщин, не согласуются с данным других исследований. Так, в нескольких исследованиях продемонстрирована прямая связь АО со сниженной СКФ и патологией

почек [23–25]. Однако А. Shahali и соавт. в когортном исследовании 7 002 человек в возрасте старше 20 лет не обнаружили ассоциации АО с повышенным риском почечной недостаточности ни у мужчин, ни у женщин [26]. Важно отметить, что в нашем исследовании мы считали СКФ сниженной при показателях менее 90 мл/мин/1,73 см², поскольку молодых людей со сниженной СКФ менее 60 мл/мин/1,73 см² (такой критерий сниженной СКФ в большинстве проводимых исследований) у нас оказалось только четыре человека, что недостаточно для корректного статистического анализа результата.

Наконец, мы не выявили ожидаемую ассоциацию АО с наличием ранней ИБС (по эпидемиологическим критериям) у молодых людей 25–44 лет. Полученные данные отличаются от известных классических результатов других многочисленных исследований, показывающих прямую ассоциацию АО с развитием ИБС и ее осложнений. Нужно отметить, что большинство из этих исследований проведены на популяциях, когортах или селективных клинических группах людей старше 45 лет. Наши результаты, представленные в табл. 2 и 3, отражают более высокую распространенность ИБС у лиц с АО и прямую ассоциацию ИБС с АО, но не достигнута их статистическая значимость. Вероятно, это связано с малым числом случаев ИБС в обследованной молодой популяции в возрасте до 45 лет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, важно отметить, что АО, в том числе у молодых людей, вероятно, является причиной и триггером развития не только эндокринных и сердечно-сосудистых заболеваний, но и большого спектра других социально значимых терапевтических заболеваний или патологических состояний. Безусловно, эти исследования будут продолжаться, включая поиск патогенетических связей АО с развитием большого спектра заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ural D., Kiliçkap M., Göksülük H., Karaaslan D., Kayıkçıoğlu M., Özer N., Barçın C., Yılmaz M.B., Abacı A., Şengül Ş., Arinsoy T., Erdem Y., Sanisoğlu Y., Şahin M., Tokgözoğlu L. Data on prevalence of obesity and waist circumference in Turkey: Systematic review, meta-analysis and meta-regression of epidemiological studies on cardiovascular risk factors. *Turk. Kardiyol. Dern. Ars.* 2018; 46: 577–590. DOI: 10.5543/tkda.2018.62200.
2. Triggiani A.I., Valenzano A., Trimigno V., Di Palma A., Moscatelli F., Cibelli G., Messina G. Heart rate variability reduction is related to a high amount of visceral adiposity in healthy young women. *PLoS One.* 2019; 14 (2019). DOI: 10.1371/journal.pone.0223058.
3. Kim H.Y., Kim J.K., Shin G.G., Han J.A., Kim J.W. Association between Abdominal Obesity and Cardiovascular Risk Factors in Adults with Normal Body Mass Index: Based on the Sixth Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *J. Obes. Metab. Syndr.* 2019; 28: 262–270. DOI: 10.7570/jomes.2019.28.4.262.
4. Melin E.O., Thulesius H.O., Hillman M., Landin-Olsson M., Thunander M. Abdominal obesity in type 1 diabetes associated with gender, cardiovascular risk factors and complications, and difficulties achieving treatment targets: A cross sectional study at a secondary care diabetes clinic. *BMC Obes.* 2018; 5. DOI: 10.1186/s40608-018-0193-5.
5. Mohammadi H., Ohm J., Discacciati A., Sundstrom J., Hambræus K., Jernberg T., Svensson P. Abdominal obesity and the risk of recurrent atherosclerotic cardiovascular disease after myocardial infarction. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2020; 27: 1944–1952. DOI: 10.1177/2047487319898019.
6. Alexopoulos N., Katritsis D., Raggi P. Visceral adipose tissue as a source of inflammation and promoter of atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2014; 233: 104–112. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.12.023.
7. Ragino Y.I., Stakhneva E.M., Polonskaya Y.V., Kashtanova E.V. The role of secretory activity molecules of visceral adipocytes in abdominal obesity in the development of cardiovascular disease: A review. *Biomolecules.* 2020; 10. DOI: 10.3390/biom10030374.
8. Dutheil F., Gordon, B.A. Naughton G., Crendal E., Courteix D., Chaplais E., Thivel D., Lac G., Benson A.C. Cardiovascular risk of adipokines: a review. *J. Int. Med. Res.* 2018; 46: 2082–2095. DOI: 10.1177/0300060517706578.
9. Neeland I.J., Ross R., Després J.P., Matsuzawa Y., Yamashita S., Shai I., Seidell J., Magni P., Santos R.D., Arsenault B., Cuevas A., Hu F.B., Griffin B., Zambon A., Barter P., Fruchart J.C., Eckel R.H. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019; 7: 715–725. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30084-1.
10. Vikhireva O., Pajak A., Broda G., Malyutina S., Tamosiunas A., Kubinova R., Simonova G., Skodova Z., Bobak M., Pikhart H. SCORE performance in central and eastern Europe and former Soviet Union: MONICA and HAPIEE results. *Eur. Heart J.* 2014; 35. DOI: 10.1093/eurheartj/eh189.
11. Alberti K.G.M.M., Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z., Cleeman J.I., Donato K.A., Fruchart J.C., James W.P.T., Loria C.M., Smith S.C. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; National heart, lung, and blood institute; American heart association; World heart federation; International atherosclerosis society; And international association for the study of obesity. *Circulation.* 2009; 120: 1640–1645. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.
12. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L., Chapman M.J., De Backer G.G., Delgado V., Ference B.A., Graham I.M., Halliday A., Landmesser U., Mihaylova B., Pedersen T.R., Riccardi G., Richter D.J., Sabatine M.S., Taskinen M.R., Tokgozoglu L., Wiklund O., Mueller C., Drexel H., Aboyans V., Corsini A., Doehner W.,

- Farnier M., Gigante B., Kayikcioglu M., Krstacic G., Lambri-nou E., Lewis B.S., Masip J., Moulin P., Petersen S., Petro-nio A.S., Piepoli M.F., Pinto X., Raber L., Ray K.K., Reiner Z., Riesen W.F., Roffi M., Schmid J.P., Shlyakhto E., Simpson I.A., Strokes E., Sudano I., Tselepis A.D., Viigimaa M., Vindis C., Vonbank A., Vrablik M., Vrsalovic M., Gomez J.L.Z., Collet J.P., Windecker S., Dean V., Fitzsimons D., Gale C.P., Grobbee D.E., Halvorsen S., Hindricks G., Iung B., Jüni P., Ka-tus H.A., Leclercq C., Lettino M., Merkely B., Sousa-Uva M., Touyz R.M., Nibouche D., Zelveian P.H., Siostrzonek P., Najafov R., Van De Borne P., Pojskic B., Postadzhiyan A., Kypris L., Spinar J., Larsen M.L., Eldin H.S., Strandberg T.E., Ferrières J., Agladze R., Laufs U., Rallidis L., Bajnok L., Gudjonsson T., Maher V., Henkin Y., Gulizia M.M., Mus-sagaliyeva A., Bajraktari G., Kerimkulova A., Latkovskis G., Hamoui O., Slapikas R., Visser L., Dingli P., Ivanov V., Boskovic A., Nazzi M., Visseren F., Mitevska I., Retter-støl K., Jankowski P., Fontes-Carvalho R., Gaita D., Ezhov M., Foscoli M., Giga V., Pella D., Fras Z., De Isla L.P., Hagström E., Lehmann R., Abid L., Ozdogan O., Mitchenko O., Patel R.S. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur. Heart J.* 2020; 41: 111–188. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455.
13. Alberti K.G.M.M., Zimmet P.Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. Original articles. 1997. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15:7.
 14. Levin A., Stevens P.E. Summary of KDIGO 2012 CKD Guideline: Behind the scenes, need for guidance, and a frame-work for moving forward. *Kidney Int.* 2014; 85: 49–61. DOI: 10.1038/ki.2013.444.
 15. Hankinson J.L., Odencrantz J.R., Fedan K.B. Spirometric ref-erence values from a sample of the general U.S. Population. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 179–187. DOI: 10.1164/ajrccm.159.1.9712108.
 16. Sun H., Liu Y., Liu D., Zhou Q., Guo C., Li Q., Tian G., Wu X., Hu D., Sun X., Zhang M. Metabolically healthy gener-al and abdominal obesity are associated with increased risk of hypertension. *Br. J. Nutr.* 2020; 123: 583–591. DOI: 10.1017/S0007114519003143.
 17. Almeida J.B., Kian K.O., Lima R.C., De Souza M.C.C. Tot-al and abdominal adiposity and hypertension in indigenous women in midwest Brazil. *PLoS One.* 2016; 11: 1–12. DOI: 10.1371/journal.pone.0155528.
 18. Pekkarinen E., Vanninen E., Länsimies E., Kokkarinen J., Timonen K.L. Relation between body composition, abdomi-nal obesity, and lung function. *Clin. Physiol. Funct. Imaging.* 2012; 32: 83–88. DOI: 10.1111/j.1475-097X.2011.01064.x.
 19. Vatrella A., Calabrese C., Mattiello A., Panico C., Costigli-ola A., Chiodini P., Panico S. Abdominal adiposity is an early marker of pulmonary function impairment: Findings from a Mediterranean Italian female cohort. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2016; 26: 643–648. DOI: 10.1016/j.numecd.2015.12.013.
 20. Borges M.D., Franca E.L., Fujimori M., Silva S.M.C., de Marchi P.G.F., Deluque A.L., Honorio-Franca A.C., de Abreu L.C. Relationship between proinflammatory cytokines/chemo-kines and adipokines in serum of young adults with obesity, endocrine, metab. immune disord. *Drug Targets.* 2018; 18: 260–267. DOI: 10.2174/1871530318666180131094733.
 21. Hertelyova Z., Salaj R., Chmelarova A., Dombrovsky P., Dvorakova M.C., Kruzliak P. The association between lipid parameters and obesity in university students. *J. Endocrinol. Invest.* 2016; 39: 769–778. DOI: 10.1007/s40618-015-0240-8.
 22. Salehinia F., Abdi H., Hadaegh F., Serahati S., Valizadeh M., Azizi F., Hosseiniapanah F. Abdominal obesity phenotypes and incident diabetes over 12 years of follow-up: The Tehran Lip-id and glucose study. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2018; 144: 17–24. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.07.021.
 23. Sarathy H., Henriquez G., Abramowitz M.K., Kramer H., Ro-sas S.E., Johns T., Kumar J., Skversky A., Kaskel F., Melamed M.L. Abdominal obesity, race and chronic kidney disease in young adults: Results from NHANES 1999–2010. *PLoS One.* 2016; 11. DOI: 10.1371/journal.pone.0153588.
 24. Dias R.S.C., Calado I.L., De Alencar J.D., Hortegal E.V., San-tos E.J.F., De Araújo Brito D.J., Lages J.S., Dos Santos A.M., Filho N.S. Abdominal obesity and reduction of glomerular filtration. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2018; 64: 346–353. DOI: 10.1590/1806-9282.64.04.346.
 25. Tsao Y.C., Chen J.Y., Yeh W.C., Li W.C. Gender- and age-specific associations between visceral obesity and renal function impairment. *Obes. Facts.* 2019; 12: 67–77. DOI: 10.1159/000496626.
 26. Shahali A., Tasdighi E., Barzin M., Mahdavi M., Valizadeh M., Niroomand M., Azizi F., Hosseiniapanah F. Abdominal obesity phenotypes and risk of kidney function decline: Tehran Lipid and Glucose Study. *Obes. Res. Clin. Pract.* 2020; (14): 168–175. DOI: 10.1016/j.orcp.2020.03.006.

Вклад авторов

Рагино Ю.И. – концептуализация, методология, визуализация исследования, написание рукописи, оригинальный проект. Худякова А.Д. – проведение исследования. Стрюкова Е.В. – проведение исследования, написание рукописи, обзор и редактирование статьи. Денисова Д.В. – ресурсы. Щербакова Л.В. – формальный анализ. Все авторы ознакомились со статьей и согласны с ее содержанием.

Сведения об авторах

Рагино Юлия Игоревна, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, руководитель НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск. ORCID 0000-0002-4936-8362.

Худякова Алена Дмитриевна, канд. мед. наук, зав. лабораторией генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск. ORCID 0000-0001-7875-1566.

Стрюкова Евгения Витальевна, мл. науч. сотрудник, лаборатория генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск. ORCID 0000-0001-5316-4664.

Денисова Диана Вахтанговна, д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник, лаборатория профилактической медицины, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск. ORCID 0000-0002-2470-2133.

Щербакова Лилия Валерьевна, ст. науч. сотрудник, лаборатория клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск. ORCID 0000-0001-9270-9188.

(✉) **Стрюкова Евгения Витальевна**, e-mail: stryukova.j@mail.ru

Поступила в редакцию 16.07.2021

Подписана в печать 10.09.2021

Особенности морфометрических показателей сосудов воротной системы человека, выявленные посредством мультиспиральной компьютерной томографии

Русских А.Н., Шабоха А.Д., Тюменцев Н.В., Деревцова С.Н.

*Красноярский государственный медицинский университет (КрасГМУ) им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого
Россия, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1*

РЕЗЮМЕ

Цель – выявление морфометрических особенностей воротной системы человека посредством мультиспиральной компьютерной томографии.

Материалы и методы. Для решения поставленной задачи проведено рентгенконтрастное исследование воротной вены 53 мужчинам, проходившим лечение в хирургических отделениях Красноярской краевой больницы № 1. Средний возраст составил $54,9 \pm 1,7$ лет (36–71 год). Измерения проводились на мультипланарных реконструкциях сосудистого русла воротной системы (рабочие станции GE Advantage Workstation, Siemens singo.via). Оценивались типы ветвления, длина, диаметр, угол образования воротной вены относительно срединной линии тела человека и углы образования сосудов, образующих воротную вену во фронтальной плоскости.

Результаты. Вариации морфометрических параметров внутрипеченочных сосудов воротной вены очевидны, хотя варианты ветвления разнообразны и сводятся к одному типу – магистральному (по В.Н. Шевкуненко). Вены, образующие воротную вену, представлены тремя бассейнами, в каждом из которых имеются ствол и притоки, отличающиеся типами ветвления и другими морфологическими характеристиками.

Заключение. Исследование позволило дополнить научные материалы относительно типов ветвления и морфологических параметров воротной вены и ее ветвей, использовать морфометрические характеристики верхней, нижней брыжеечных и селезеночной вен для решения вопросов хирургического вмешательства на органах брюшной полости.

Ключевые слова: воротная вена, 3D-моделирование, тип ветвления, верхняя брыжеечная вена, нижняя брыжеечная вена, селезеночная вена.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом КрасГМУ (протокол № 84/2018 от 06.06.2018).

Для цитирования: Русских А.Н., Шабоха А.Д., Тюменцев Н.В., Деревцова С.Н. Особенности морфометрических показателей сосудов воротной системы человека, выявленные посредством мультиспиральной компьютерной томографии. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (4): 49–55. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-49-55>.

Features of morphometric parameters of vessels in the human portal venous system identified by multislice computed tomography

Russkikh A.N., Shabokha A.D., Tyumentsev N.V., Derevtsova S.N.

V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University

1, Partizana Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

ABSTRACT

The aim of this study was to identify the morphometric features of the human portal venous system by means of multislice computed tomography (MSCT).

Materials and methods. A contrast X-ray study of the portal vein was carried out in 53 men who were treated in the surgical departments of the Krasnoyarsk Regional Hospital No. 1. The average age of the patients was 54.9 ± 1.7 years (36–71 years). Measurements were performed on 3D models of the vascular bed in the portal venous system (GE Advantage Workstation and Siemens singo.via workstations). Branching patterns, length, diameter, angle of the portal vein formation relative to the midline of the human body, and angles of formation of the vessels forming the portal vein in the frontal plane were evaluated.

Results. Variations in the morphometric parameters of the intrahepatic vessels of the portal vein are obvious, although the branching patterns are not diverse and are reduced to one type – the magistral pattern (according to V.N. Shevkunenko). The veins that form the portal vein are represented by three systems, each of which has a stem and tributaries that differ in branching patterns and other morphological characteristics.

Conclusion. The findings of the study made it possible to supplement the scientific materials regarding branching patterns and morphological characteristics of the portal vein and its tributaries as well as to use the morphometric characteristics of the superior and inferior mesenteric and splenic veins to resolve the issues of surgical intervention on the abdominal organs.

Key words: portal vein, 3D modeling, branching pattern, superior mesenteric vein, inferior mesenteric vein, splenic vein.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

Conformity with the principles of ethics. All patients signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the local Ethics Committee at V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Protocol No. 84/2018 of 06.06.2018).

For citation: Russkikh A.N., Shabokha A.D., Tyumentsev N.V., Derevtsova S.N. Features of morphometric parameters of vessels in the human portal venous system identified by multislice computed tomography. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (4): 49–55. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-49-55>.

ВВЕДЕНИЕ

Вариабельность воротной системы человека не вызывает сомнений [1–5]. Особенности взаиморасположения, ветвления вен, входящих в эту систему, стереометрические и линейные ее характеристики определяют развитие, течение, способы и ход оперативного вмешательства целого ряда хирургических заболеваний, что в целом решает и исход хирургической патологии [6–8]. По мнению ведущих гастрохирургов, совершенствование диагностики особенностей строения воротной системы позволит в предоперационном периоде ответить на множество

вопросов, касающихся лечебно-диагностической тактики [9–12].

Рентгенологический метод исследования сосудов, органов и целых систем в различных сферах медицинской практики демонстрирует хорошие диагностические результаты [13, 14]. Исследование, проведенное на стационарном рентгенаппарате по выявлению особенностей прямокишечных сосудов воротной системы, подтвердило высокую информативность метода и позволило постмортально выявить характеристики параметров – морфометрию, пространственное расположение и ветвления вен [15–18].

Вариантная анатомия магистральных сосудов системы воротной вены изучена рядом авторов [19–22]. И.В. Гайворонский и соавт. в 2018 г. представили основные результаты, характеризующие варианты формирования ствола воротной вены, количественные значения длины и диаметра вены и ее корней, демонстрирующие широкий диапазон морфометрических характеристик. Результаты, полученные путем мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) брюшной полости, заявлены как маркеры, позволяющие спланировать оптимальную хирургическую тактику и минимизировать послеоперационные осложнения со стороны мезентерико-портальной системы при остром обширном тромбозе воротной вены или верхней брыжеечной вены [6].

Однако результаты исследования могут быть применены лишь при операциях на органах брюшной полости, в которых задействованы магистральные сосуды воротной системы. Для полноценного изучения воротной системы живых людей, по мнению А.В. Колсанова и соавт., правомочно и компетентно использовать компьютерную томографию с болюсным контрастированием, которая является одной из наиболее точных методик оценки морфометрических особенностей сосудистых образований [9]. Такое исследование идеально для изучения вариантной ангиоанатомии с визуализацией сосудов диаметром 1 мм и более, что позволяет использовать эту методику не только при выборе тактики хирургического лечения той же портальной гипертензии, но и при всех видах резекции печени, поджелудочной железы, трансплантации печени и т.д.

Цель исследования – выявление морфологических особенностей воротной системы человека.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Рентгенконтрастное исследование проведено на 53 мужчинах, проходивших лечение в хирургических отделениях Красноярской краевой больницы № 1. Критерии включения – пациенты с хирургическими заболеваниями органов брюшной полости без нарушения кровообращения. Средний возраст обследуемых лиц составил $54,9 \pm 1,7$ лет (36–71 год). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом КрасГМУ (протокол № 84/2018 от 06.06.2018).

Измерения проводились на мультипланарных реконструкциях сосудистого русла воротной системы (рабочие станции GE Advantage Workstation, Siemens singo.via), выполненных на основании многофазовых компьютерных томограмм брюшной полости с болюсным контрастированием препаратом

«Ультравист-370» (Байер Фарма АГ, Германия). Объем вводимого контрастного вещества составил 100 мл, скорость введения – 4 мл/с, средняя лучевая нагрузка – 11,3 мЗв.

Рентгенконтрастное исследование применимо для изучения вариантов образования воротной системы и их морфометрических параметров, типов ветвления сосудов на различных уровнях структурной организации с использованием классификации Т. Nakamura (тип А – классический тип, тип В – трифуркация, тип С – внутри-, тип D – внепеченочное отхождение передней ветви и тип Е – отсутствие передней ветви) и классификации В.Н. Шевкуненко (магистральный, переходный и рассыпной типы) [9, 23, 24].

Оценивались длина, диаметр, угол образования воротной вены относительно срединной линии тела человека и углы образования сосудов, образующих воротную вену во фронтальной плоскости. Измерения проводились путем построения центральной оси сосуда с последующим измерением линейных параметров [25].

Статистическая обработка осуществлялась при применении пакета анализа SPSS Statistics 17.0. Нормальность распределения определялась на основе критерия Шапиро – Уилка. Характеристика вариационных рядов для количественных признаков с непараметрическим распределением и данных с параметрическим распределением ввиду их малочисленности представлена с помощью мер центральной тенденции – среднее (M), медиана (Me), мода (Mo), и мер дисперсии – среднееквадратическое отклонение, размах, межквартильный интервал [P_{25} ; P_{75}]. При сравнении двух независимых выборок непараметрических данных использовался непараметрический критерий Манна – Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

3D-модели компьютерных томограмм воротной системы всех обследуемых мужчин характеризуются постоянством наличия воротной вены, ее правой ветвью (с передней и задней ветвями), левой ветвью (с поперечной и пупочной частями), а также селезеночной, верхней и нижней брыжеечных вен и вен более высокого порядка, образующих основные притоки. Рентгенологически воротная вена представляет собой цилиндр, диаметр которого составляет 14,5 [13,0; 14,5] мм, причем диаметр в месте ее образования аналогичен диаметру истока. Значения длины колеблются в пределах 58–71 мм и в среднем составляют 63 мм. Воротная вена образована под углом 68 [46; 72]° относительно оси тела человека, что подтверждает ранее опубликованные данные о частоте встречаемости угла (рис. 1) [6].

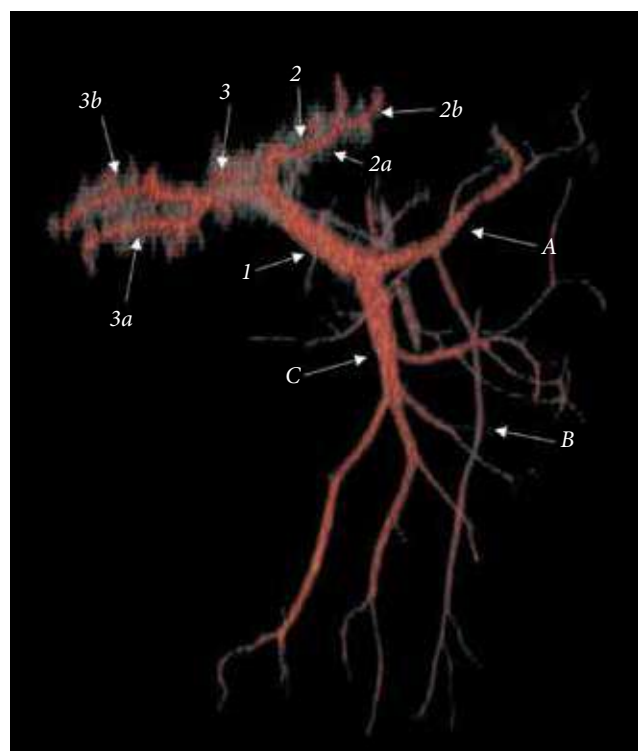


Рис. 1. 3D-модель системы воротной вены человека. 1 – воротная вена; 2 – левая ветвь воротной вены: 2a – поперечная часть, 2b – пупочная часть; 3 – правая ветвь воротной вены: 3a – передняя ветвь, 3b – задняя ветвь. А – селезеночная вена, В – нижняя брыжеечная вена, С – верхняя брыжеечная вена

Морфометрические показатели ветвей воротной вены приведены в табл. 1. Углы образования главных ветвей воронки вены статистически разнятся ($p < 0,05$). Если угол образования правой главной ветви составляет $135,0 [130,0; 141,0]^\circ$, то левая ветвь относительно воротной вены располагается под углом $53,0 [49,5; 60,0]^\circ$. В 96% случаев обе ветви образуются по классическому типу ветвления (по Т. Nakamura), в единичных случаях встречались трифуркация и внутрипеченочное отхождение передней ветви.

Левая ветвь воротной вены длиннее правой ($82,0 [79,5; 89,0]$ и $46,0 [39,5; 47,5]$ мм соответственно) при идентичных значениях диаметра ($13,0 [10,5; 14,5]$ и $11,0 [10,5; 12,0]$ мм соответственно). Правая ветвь воротной вены делится дихотомически на переднюю и заднюю ветви, значения показателей длин передней ($75,5 [73,0; 77,5]$ мм) и задней ветвей ($80,5 [75,5; 81,0]$ мм) и их диаметров ($8,0 [7,0; 8,5]$ и $7,0 [6,5; 8,5]$ мм соответственно) статистически не разнятся, чего нельзя сказать об углах их образования. Передняя ветвь является своего рода продолжением правой ветви и отходит от нее под углом $160,0 [145,0; 170,0]^\circ$, задняя образует практически прямой угол с правой

ветвью ($115,0 [100,0; 125,0]^\circ$). Части левой ветви воротной вены имеют особенности в значениях длины. Поперечная часть ($53,0 [48,0; 61,0]$ мм) всегда длиннее пупочной ($31,0 [28,0; 39,0]$ мм), при этом их диаметры статистически не разнятся.

Таблица 1

Морфометрические показатели ветвей воротной вены, выявленные рентгенологически, Me [P_{25} ; P_{75}]			
Параметр	Длина, мм	Диаметр, мм	Угол образования, °*
Воротная вена	63,0 [58,0; 71,0]	14,5 [13,0; 14,5]	68,0 [46,0; 72,0]
Правая ветвь воротной вены:	46,0 [39,5; 47,5]	11,0 [10,5; 12,0]	135,0 [130,0; 141,0]
– передняя ветвь	75,5 [73,0; 77,5]	8,0 [7,0; 8,5]	160,0 [145,0; 170,0]
– задняя ветвь	80,5 [75,5; 81,0]	7,0 [6,5; 8,5]	115,0 [100,0; 125,0]
Левая ветвь воротной вены:	82,0 [79,5; 89,0]	13,0 [10,5; 14,5]	53,0 [49,5; 60,0]
– поперечная часть	53,0 [48,0; 61,0]		
– пупочная часть	31,0 [28,0; 39,0]		

*угол образования воротной вены относительно срединной линии тела человека.

В итоге вариации морфометрических параметров внутрипеченочных сосудов воротной вены очевидны. Вены, образующие воротную вену, представлены тремя бассейнами, в каждом из которых имеются ствол и притоки, отличающиеся типами ветвления и другими морфологическими характеристиками.

Так, верхняя брыжеечная вена характеризуется переходным типом ветвления [23], имеет один ствол длиной $93,5 [78,5; 119,5]$ мм и диаметром $9,5 [6,5; 12,0]$ мм, впадающий в воротную вену под углом $170,0 [160,0; 175,0]^\circ$ и образованный венозными притоками большинства непарных органов верхнего и нижнего этажей брюшной полости (рис. 2). Сами притоки верхней брыжеечной вены характеризуются практически одинаковым диаметром в диапазоне $3,5–12$ мм, чего нельзя сказать об их длине. Самыми короткими притоками оказались тощекишечная ($40,0 [38,5; 46,5]$ мм) и правая желудочно-сальниковая вены ($45,0 [38,5; 53,5]$ мм), далее по возрастающей данного параметра находится подвздошная ($50,0 [48,5; 53,5]$ мм), средняя ободочная ($60,0 [58,5; 63,5]$ мм) и подвздошно-ободочная ($70,0 [68,5; 78,5]$ мм) вены. Максимальная длина определена у правой ободочной вены ($115,0 [108,5; 120,5]$ мм), дренирующей восходящий и поперечно-ободочный отделы толстой кишки. Углы слияния каждого притока верхней брыжеечной вены определяются местами расположения внутренних органов, от которых осуществляется венозный отток. Поскольку подвздошная и

подвздошно-ободочная вены являются каудальными ветвями, значение их углов приближается к развернутому и в среднем составляет 160 (160,0 [155,0; 171,0] и 160,0 [150,0; 171,0]° соответственно).

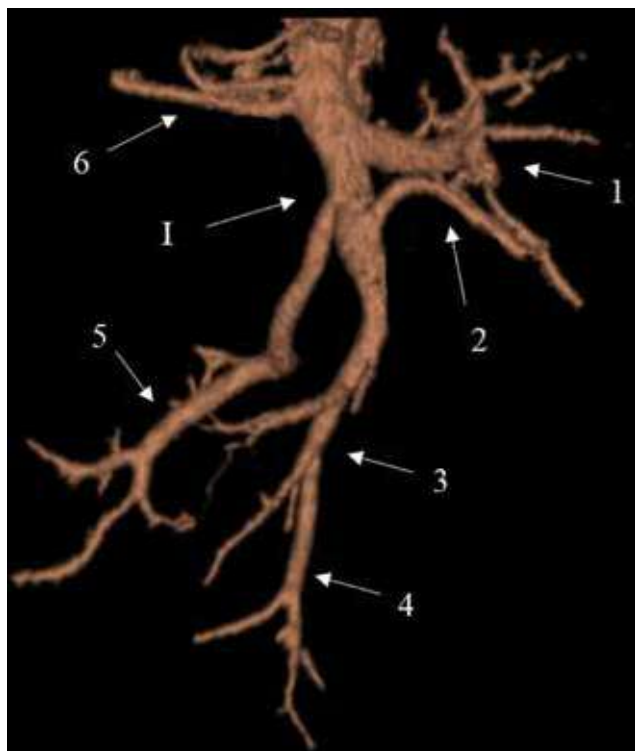


Рис. 2. 3D-модель верхней брыжеечной вены человека: 1 – средняя ободочная вена; 2 – тощекишечная вена; 3 – подвздошная вена; 4 – подвздошно-ободочная вена; 5 – правая ободочная вена; 6 – правая желудочно-сальниковая вена

Данная величина статистически максимальна относительно углов слияния других вен этого бассейна. Среднее значение имеют средняя (120,0 [110,0; 131,0]°) и правая (140,0 [130,0; 145,0]°) ободочные вены. Минимальные значения характерны для тощекишечной и правой желудочно-сальниковой вен (70,0 [60,0; 81,0] и 85,0 [80,0; 91,0]° соответственно).

Бассейн нижней брыжеечной вены содержит меньшее количество вен, входящих в ее русло, по сравнению с сосудистой сетью верхней брыжеечной вены. Магистральный тип ветвления нижней брыжеечной вены встречается в 23% случаев, в 77% она имеет переходный тип ветвления (рис. 3) [23]. В случае переходного типа ветвления нижняя брыжеечная вена впадает в верхнюю брыжеечную вену между правой ободочной и тощекишечной венами. Нижняя брыжеечная вена магистрального типа в большинстве случаев впадает в селезеночную (см. рис. 1) либо является самостоятельным притоком воротной вены. Ее диаметр значительно уступает диаметру верхней брыжеечной вены и составляет 4,5 [2,0; 6,5] мм. Значения длины хотя и вариабельны в зависимости от особенностей ветвления, но статистически значимо не отличаются от величины аналогичного показателя верхней брыжеечной вены. Угол образования, как и в случае впадения в верхнюю или селезеночную вену, находится в диапазоне 135–151°. Линейные параметры и углы образования притоков нижней брыжеечной вены не имеют статистически значимых отличий (табл. 2).

Таблица 2

Морфометрические показатели корней воротной вены, выявленные рентгенологически, Me [P_{25} ; P_{75}]			
Параметр	Длина, мм	Диаметр, мм	Угол образования, °
Верхняя брыжеечная вена:	93,5 [78,5; 119,5]	9,5 [6,5; 12,0]	170,0 [160,0; 175,0]
– средняя ободочная вена	60,0 [58,5; 63,5]	9,0 [6,0; 11,0]	120,0 [110,0; 131,0]
– тощекишечная вена	40,0 [38,5; 46,5]	4,0 [3,5; 6,0]	70,0 [60,0; 81,0]
– подвздошная вена	50,0 [48,5; 53,5]	5,5 [5,0; 7,0]	160,0 [155,0; 171,0]
– подвздошно-ободочная вена	70,0 [68,5; 78,5]	5,0 [3,5; 6,5]	160,0 [150,0; 171,0]
– правая ободочная вена	115,0 [108,5; 120,5]	6,0 [6,5; 9,0]	140,0 [130,0; 145,0]
– правая желудочно-сальниковая вена	45,0 [38,5; 53,5]	4,0 [3,5; 6,0]	85,0 [80,0; 91,0]
Нижняя брыжеечная вена:	108,5 [104,0; 111,5]	4,5 [2,0; 6,5]	140,0 [135,0; 151,0]
– левая ободочная вена	40,0 [33,5; 49,5]	3,5 [2,0; 4,5]	175,0 [170,0; 179,0]
– вена сигмовидной кишки	50,0 [27,0; 53,5]	3,0 [2,0; 3,5]	165,0 [160,0; 170,0]
– верхняя прямокишечная вена	30,0 [20,0; 50,0]	3,0 [2,0; 4,0]	160,0 [155,0; 165,0]
Селезеночная вена:	125,0 [97,5; 129,5]	7,5 [5,5; 8,5]	100,0 [95,0; 111,0]
– левая желудочно-сальниковая вена	20,0 [13,5; 29,5]	5,0 [4,0; 6,0]	130,0 [120,0; 135,0]
– короткие вены желудка (n = 6–12)	12,0 [7,0; 18,5]	4,0 [3,0; 4,5]	90,0 [90,0; 95,0]

В отличие от бассейнов верхней и нижней брыжеечных вен, селезеночная вена всегда имеет магистральный тип ветвления (рис. 4). *Vena lienalis* имеет промежуточное значение диаметра (7,5 [5,5; 8,5] мм),

максимальное значение длины (125,0 [97,5; 129,5] мм) и впадает в воротную вену под меньшим углом (100,0 [95,0; 111,0]°) относительно аналогичных показателей верхней и нижней брыжеечных вен. При-

токи селезеночной вены многочисленны, значения линейных параметров статистически не разнятся. Средние значения длины, диаметра и угла слияния левой желудочно-сальниковой вены составляют 20,0 [13,5; 29,5] мм; 5,0 [4,0; 6,0] мм и 130,0 [120,0; 135,0] ° соответственно. Короткие вены желудка впадают в селезеночную вену под прямым углом (90,0 [90,0; 95,0]°), при этом средние значения их длины и диаметра составляют 12,0 [7,0; 18,5] и 4,0 [3,0; 4,5] мм соответственно.

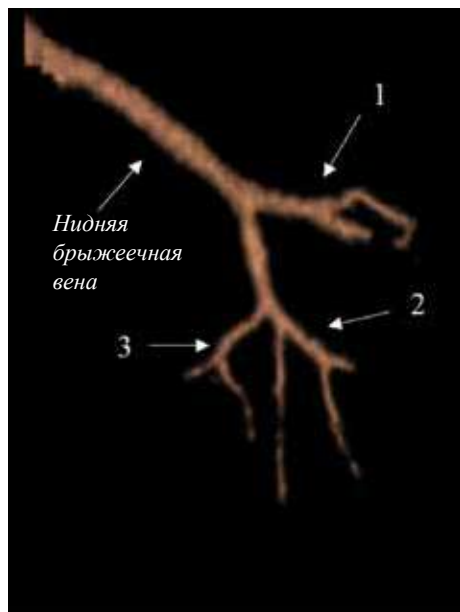


Рис. 3. 3D-модель нижней брыжеечной вены человека: 1 – левая ободочная вена; 2 – вена сигмовидной кишки; 3 – верхняя прямокишечная вена

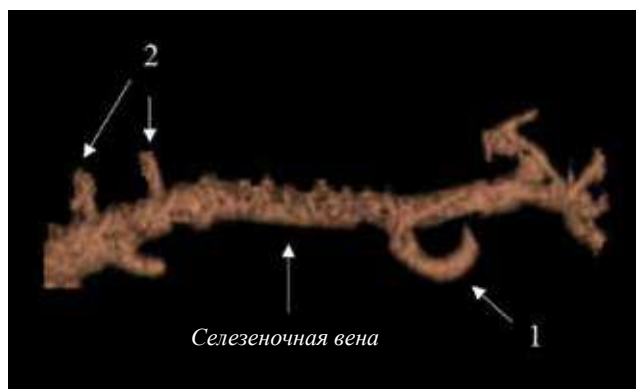


Рис. 4. 3D-модель селезеночной вены человека: 1 – левая желудочно-сальниковая вена; 2 – короткие вены

Рентгенологический способ исследования воротной системы посредством МСКТ с болюсным контрастированием продемонстрировал высокую информативность, что также ранее было отмечено А.В. Колсановым и соавт. [9].

Оценивая длину, диаметр и углы образования воротной вены и ее приточных сосудов, мы пришли к выводу, что для изучения системы воротной вены на различных уровнях ее структурной организации необходимо использовать современные методы лучевой диагностики с применением контрастных веществ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представлены количественные ориентиры для основных венозных структур системы воротной вены. Результаты исследования позволили дополнить научные материалы относительно типов ветвления и морфологических параметров воротной вены и ее ветвей. Полученные данные, отражающие морфометрические характеристики верхней, нижней брыжеечных и селезеночной вен, свидетельствуют о вариабельности вен бассейна *v. portae*, о широком диапазоне анатомии ее структур и могут быть использованы для решения вопросов хирургического вмешательства на органах брюшной полости. Вариации, свойственные для каждого бассейна, необходимо учитывать при выборе тактики ведения пациентов с синдромом портальной гипертензии или на этапе предоперационной подготовки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Khamanarong K., Woraputtaporn W., Amarttayakong P., Ahooja A., Khuntikeo N. Classification of portal vein tributaries in Thai cadavers including a new type V. *Surgical and Radiologic Anatomy*. 2016; 38 (6): 735–739. DOI: 10.1007/S00276-015-1592-7.
2. Sharma V., Chauhan R.S., Sood R.G., Makhaik S., Negi K., Chawla K., Diwan Y., Partap A., Rana S., Gupta A. Study of the normal anatomy and variations of portal vein in North Indian population: a MDCT study. *European Journal of Anatomy*. 2017; 21 (1): 13–18.
3. Cheluvashetty S.B., Rachapalli V. Unusual branching pattern of the portal vein: its importance. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2017; 11 (8): TD01–TD02. DOI: 10.7860/JCDR/2017/29011.10390.
4. Guerra A., De Gaetano A.M., Infante A., Mele C., Marini M.G., Rinninella E., Inchingolo R., Bonomo L. Imaging assessment of portal venous system: pictorial essay of normal anatomy, anatomic variants and congenital anomalies. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2017; 21 (20): 4477–4486.
5. Коваленко Н.А., Гайворонский И.В., Котив Б.Н., Тягун В.С., Новицкая Н.Ю. Вариантная анатомия воротной вены и ее прикладное значение в хирургии. *Medline.ru. Российский биомедицинский журнал*. 2018; 19 (1): 182–208.
6. Гайворонский И.В., Котив Б.Н., Коваленко Н.А., Лазаренко В.А. Вариантная анатомия магистральных сосудов системы воротной вены и ее прикладное значение. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2018; 2: 70–75. DOI: 10.21626/vestnik/2018-2/11.

7. Русских А.Н., Шабоха А.Д., Горбунов Н.С., Деревцова С.Н. Особенности локальной конституции в строении вен прямой кишки человека. *Вестник новых медицинских технологий*. 2013; 20 (2): 53–57.
8. Iqbal S., Iqbal R., Iqbal F. Surgical implications of portal vein variations and liver segmentations: a recent update. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2017; 11 (2): AE1–AE5. DOI: 10.7860/JCDR/2017/25028.9453.
9. Колсанов А.В., Зельтер П.М., Манукян А.А., Чаплыгин С.С., Иванова В.Д. Изучение анатомии воротной вены с помощью системы предоперационного планирования. *Оперативная хирургия и клиническая анатомия*. 2017; 1 (2): 3–6. DOI: 10.17116/operhirurg2017123-6.
10. Nakamura T., Tanaka K., Kiuchi T., Kasahara M., Oike F., Ueda M., Kaihara S., Egawa H., Ozden I., Kobayashi N., Uemoto S. Anatomical variations and surgical strategies in right lobe living donor liver transplantation: lessons from 120 cases. *Transplantation*. 2002; 73 (12): 1896–1903. DOI: 10.1097/00007890-200206270-00008.
11. Schmidt S., Demartines N., Soler L., Schnyder P., Denys A. Portal vein normal anatomy and variants: Implication for liver surgery and portal vein embolization. *Semin Intervent. Radiol*. 2008; 25 (2): 86–91. DOI: 10.1055/S-2008-1076688.
12. Sakamoto Yo., Kokudo N., Kawaguchi Yo., Akita K. Clinical Anatomy of the Liver: Review of the 19th Meeting of the Japanese Research Society of Clinical Anatomy. *Liver Cancer*. 2017; 6 (2): 146–160. DOI: 10.1159/000449490.
13. Akagi M., Nakamura Yu., Higaki T., Narita K., Honda Yu., Zhou J., Yu Z., Akino N., Awai K. Deep learning reconstruction improves image quality of abdominal ultra-high-resolution CT. *European Radiology*. 2019; 29 (11): 6163–6171. DOI: 10.1007/S00330-019-06170-3.
14. Karunakaravel K. Utility of cone-beam computed tomography in the assessment of the porto-spleno-mesenteric venous system. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. 2016; 6 (6): 544–556. DOI: 10.21037/CDT.2016.11.16.
15. Русских А.Н., Шабоха А.Д. Способ рентгенологического исследования морфометрических показателей сосудов портокавальной системы прямой кишки трупов мужчин. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (2): 146–156. DOI: 10.20538/1682-0363-2019-2-146-156
16. Волкова С.Н., Сташук Г.А., Черменский Г.В., Наумов Е.К. Роль МРТ в выявлении экстрамуральной сосудистой инвазии как индикатора наличия регионарных и отдаленных метастазов рака нижнеампулярного отдела прямой кишки. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019; 4 (164): 66–71. DOI: 10.31146/1682-8658-ECG-164-4-66-71.
17. Takahiro S., Katsu Ya., Jouji T., Yoshiyasu K., Takumi O., Jun A. Diagnosis of rectal varices via color Doppler ultrasonography. *The American Journal of Gastroenterology*. 2007; 102 (10): 2253–2258. DOI: 10.1111/J.1572-0241.2007.01340.X.
18. Cyriac A.Ph., Philip A. Endoscopic ultrasound-guided management of bleeding rectal varices. *ACG Case Reports Journal*. 2017; 4: e101. DOI: 10.14309/CRJ.2017.101.
19. Lang H., de Santibañes E., Schlitt H.J., Malagó M., van Gulik T., Machado M.A., Jovine E., Heinrich S., Ettorre G.M., Chan A., Hernandez-Alejandro R., Campos R.R., Sandström P., Linecker M., Clavien P.-A. 10th Anniversary of ALPPS-lessons learned and quo vadis. *Annals of Surgery*. 2019; 269 (1): 114–119. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002797.
20. Durand C.A.L., Rázuri C.B., Valderrama M.W., Arredondo G.M., Ramos D.S. The human liver: vascular anatomy to determine its segments and divisions. *International Journal of Morphology*. 2020; 38 (1): 226–229. DOI: 10.4067/S0717-95022020000100226.
21. Singh H.R., Rymbai M.L., John R., Eapen A., Rabi S. Branching pattern of the portal vein in Indian population. *European Journal of Anatomy*. 2019; 23 (6): 425–433.
22. Carneiro C., Brito Jo., Bilreiro C., Barros M., Bahia C., Santiago I., Caseiro-Alves F. All about portal vein: a pictorial display to anatomy, variants and physiopathology. *Insights into Imaging*. 2019; 10 (1): 38. DOI: 10.1186/S13244-019-0716-8.
23. Шевкуненко В.Н. Атлас периферической нервной и венозной систем. М.: Медгиз, 1949: 345.
24. Gadzijeve E.M. Atlas of applied internal liver anatomy. Foreword by Stig Bengmark. Wien. New York: Springer, 1996; 204.
25. Covey A.M., Brody L.A., Getrajdman G.I., Sofocleous C.T., Brown K.T. Incidence, patterns, and clinical relevance of variant portal vein anatomy. *Am. J. Roentgenol*. 2004; 183 (4): 1055–1064. DOI: 10.2214/AJR.183.4.1831055.

Сведения об авторах

Русских Андрей Николаевич, канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск.

Шабоха Анна Дмитриевна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра поликлинической педиатрии и пропедевтики детских болезней с курсом ПО, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск.

Тюменцев Николай Владимирович, ассистент, кафедра лучевой диагностики ИПО, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск.

Деревцова Светлана Николаевна, д-р мед. наук, профессор, кафедра анатомии и гистологии человека, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск.

(✉) **Шабоха Анна Дмитриевна**, e-mail: tat_yak@mail.ru

Поступила в редакцию 02.06.2020

Подписана в печать 28.12.2020

Сравнение режущих и коагуляционных свойств волоконных лазеров с длиной волны 1,56 и 1,94 мкм с полупроводниковым лазером 0,98 мкм

Рябова М.А., Улупов М.Ю., Шумилова Н.А., Портнов Г.В., Тихомирова Е.К., Малкова М.Е.

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова (ПСПбГМУ)

Россия, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8

РЕЗЮМЕ

Цель – провести сравнительную оценку режущих и коагуляционных свойств волоконных лазеров с длинами волн 1,56 и 1,94 мкм с полупроводниковым лазером 0,98 мкм.

Материалы и методы. Проведено сравнительное исследование биологических свойств волоконных лазеров с длиной волны 1,56 и 1,94 мкм с полупроводниковым лазером 0,98 мкм в постоянном непрерывном режиме. Режущие свойства лазеров оценивались на мышечной ткани курицы по ширине и глубине зоны абляции, формируемой в ходе линейного лазерного разреза со скоростью 2 мм/с, коагуляционные – по ширине боковой зоны коагуляции. Измерение зон проводили в условиях микроскопии с помощью калибровочного предметного стекла. Для статистического анализа выбрали значения мощности 3, 5, 7, 9 и 11 Вт для каждой длины волны лазерного излучения.

Результаты. Анализ полученных результатов измерений подтвердил статистически значимое влияние длины волны лазерного излучения на характер линейной зависимости параметров лазерного разреза от мощности воздействия. Установлено, что волоконный водопоглощаемый лазер с длиной волны 1,56 мкм обладает большей коагулирующей способностью, но сопоставимой способностью к резке тканей по сравнению с гемоглобинпоглощаемым лазером с длиной волны 0,98 мкм. Лазер с длиной волны 1,94 мкм на мощности 7 Вт и выше превосходит по своим режущим свойствам полупроводниковый лазер 0,98 мкм на той же мощности воздействия. Для всех лазеров прирост мощности излучения в большей степени увеличивает ширину зоны абляции, в меньшей степени – глубину кратера и ширину боковой зоны коагуляции. Таким образом, прирост мощности излучения для лазеров с длиной волны 1,56 и 1,94 мкм преимущественно влияет на режущие свойства, увеличивая ширину и глубину формируемой зоны абляции, в меньшей степени – на его коагуляционные способности в сравнении с полупроводниковым лазером с длиной волны 0,98 мкм.

Заключение. По результатам экспериментального исследования обнаружено, что лазеры с длиной волны 1,56 и 1,94 мкм обладают лучшими коагулирующими свойствами в сравнении с полупроводниковым лазером 0,98 мкм. Статистически доказано, что все параметры лазерного разреза (ширины боковой зоны коагуляции, глубины и ширины зоны абляции) для лазеров с длиной волны 1,56; 1,94 и 0,98 мкм зависят от мощности лазерного излучения. Лазер с длиной волны 1,94 мкм превосходит лазер 0,98 мкм по своим режущим свойствам.

Ключевые слова: лазер, абляция, коагуляция, длина волны, мощность.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Для цитирования: Рябова М.А., Улупов М.Ю., Шумилова Н.А., Портнов Г.В., Тихомирова Е.К., Малкова М.Е. Сравнение режущих и коагуляционных свойств волоконных лазеров с длиной волны 1,56 и 1,94 мкм с полупроводниковым лазером 0,98 мкм. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (4): 56–62. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-56-62>.

Comparison of cutting and coagulation properties of 1.56 and 1.94 μm fiber lasers and a 0.98 μm semiconductor laser

Ryabova M.A., Ulupov M.Yu., Shumilova N.A., Portnov G.V., Tikhomirova E.K., Malkova M.E.

*Pavlov First Saint Petersburg State Medical University
6-8, L. Tolstogo Str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation*

ABSTRACT

Aim of the study was to compare the cutting and coagulation properties of 1.56 and 1.94 μm fiber lasers with those of a 0.98 μm semiconductor laser.

Materials and methods. A comparative study of the biological effects of 1.56 and 1.94 μm lasers and a 0.98 μm semiconductor laser used in a constant, continuous mode was carried out. The cutting properties of the lasers were evaluated on the chicken muscle tissue samples by the width and depth of the ablation zone formed via a linear laser incision at a speed of 2 mm/s, while the coagulation properties were assessed by the width of the lateral coagulation zone. The zones were measured using a surgical microscope and a calibration slide. For statistical analysis, power values of 3, 5, 7, 9, and 11 W were chosen for each laser wavelength.

Results. Analysis of the findings confirmed that laser wavelength had a statistically significant effect on the linear dependence between incision parameters and laser power. It was found that the 1.56 μm fiber laser (water absorption) had a greater coagulation ability but a comparable cutting ability compared with the 0.98 μm laser (hemoglobin absorption). When used in the power mode of 7W or higher, the 1.94 μm laser provided superior cutting performance compared with the 0.98 μm semiconductor laser at the same exposure power. Elevating the power in any of the lasers primarily increased the width of the ablation zone, and to a lesser extent – the crater depth and the width of the lateral coagulation zone. Therefore, in comparison with the 0.98 μm semiconductor laser, higher radiation power in the 1.56 and 1.94 μm lasers mainly influences their cutting properties, expanding the width and depth of the ablation zone, and has a smaller effect on their coagulation ability.

Conclusion. The findings of the study showed that the 1.56 and 1.94 μm fiber lasers have better coagulation properties in comparison with the 0.98 μm semiconductor laser. It was statistically proven that all incision characteristics (width of the lateral coagulation zone, depth and width of the ablation zone) for the 1.56, 1.94, and 0.98 μm lasers depend on the power of laser radiation. The 1.94 μm laser is superior to the 0.98 μm laser in its cutting properties.

Key words: laser, ablation, coagulation, wavelength, power.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

For citation: Ryabova M.A., Ulupov M.Yu., Shumilova N.A., Portnov G.V., Tikhomirova E.K., Malkova M.E. Comparison of cutting and coagulation properties of 1.56 and 1.94 μm fiber lasers and a 0.98 μm semiconductor laser. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (4): 56–62. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-56-62>.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы стремительно развиваются лазерные технологии, появляются новые полупроводниковые и волоконные лазеры с длиной волны 0,53; 0,81; 0,97; 1,06; 1,47; 1,56; 1,94 мкм, с высокой выходной мощностью, что расширяет возможности

их применения в различных режимах (постоянном, импульсном, контактном, дистантном). Появление нового медицинского оборудования позволяет расширять спектр выполняемых медицинских вмешательств, однако большинство аппаратов не подвергается экспериментальной оценке биологических эффектов. Поэтому подбор режимов воздей-

ствия часто совершается эмпирическим путем, что снижает прогнозируемость хирургического вмешательства и увеличивает риск развития осложнений. Поскольку длина волны лазерного излучения в значительной степени определяет его свойства, то отсутствие данных об особенностях биологических эффектов той или иной длины волны затрудняет выбор лазерного аппарата и режимов его работы практикующим врачом.

Большинство экспериментальных исследований абляционные способности лазеров оценивают на основании скорости абляции по способности к удалению объема ткани за единицу времени (г/мин), а коагуляционные свойства – по скорости кровопотери (г/мин) и глубине некроза тканей (мм). Воспроизведение подобной методики экспериментальной оценки свойств лазера сопряжено с необходимостью работы с живыми моделями тканей (чаще – кровоснабжаемой свиной почки) *in vivo*, а результаты лишь косвенно отражают степень абляционных и коагуляционных свойств [1]. Имеющиеся в отечественной и зарубежной литературе данные о сравнительном экспериментальном анализе эффектов диодных и волоконных лазеров с длиной волны 0,81; 0,94; 0,97; 1,47; 1,56 мкм выполнены преимущественно на моделях венозных сосудов, что не позволяет оценить режущие свойства лазеров [2–8]. Имеются единичные исследования полупроводниковых лазеров на модели хрящевой ткани (0,97; 1,56 мкм), что также не характеризует режущие и коагуляционные свойства излучения [9].

Основными характеристиками лазера, представляющими непосредственный интерес для практикующего врача, являются режущие свойства, которые можно наглядно оценить по ширине и глубине формируемой зоны абляции, а также коагуляционные свойства, которые характеризуют гемостатические свойства лазера и проявляются в виде зоны побеления ткани вдоль лазерного разреза.

Появление новых волоконных лазеров с длиной волны 1,56 и 1,94 мкм делает актуальным изучение их биологических эффектов перед внедрением в клиническую практику. Накоплен значительный опыт применения лазера с длиной волны 0,98 мкм в различных областях хирургии [1], в том числе в оториноларингологии [10–13], в связи с чем целесообразным является его использование для сравнительного анализа биологических эффектов других лазеров.

Цель исследования – провести сравнение режущих и коагуляционных свойств новых волоконных лазеров с длиной волны 1,56 и 1,94 мкм с полупроводниковым лазером 0,98 мкм.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для оценки биологических эффектов лазерного излучения наносили линейные разрезы с фиксированной скоростью на мышечную ткань курицы. Лазерное волокно неподвижно закрепляли штативами под углом 60° относительно проекции разреза. Биологический объект помещали на подвижную ленту самописца, равномернодвигающуюся со скоростью 2 мм/с [12]. На образец ткани с лазерным разрезом укладывали предметное стекло с ценой деления 10 мкм и с помощью операционного микроскопа с увеличением $\times 15$ измеряли ширину сформированного кратера и боковой зоны коагуляции. Для оценки глубины кратера проводили поперечные срезы ткани относительно линии линейного разреза и измеряли указанный показатель при микроскопии вышеописанным способом. Ширина кратера и глубина разреза оценивали режущие свойства лазера, ширина боковой зоны коагуляции – его гемостатические свойства.

Разрезы ткани выполняли в контактном непрерывном режиме лазерами с длинами волн: 1 940 нм (ЛСП-«ИРЭ-Полус», г. Москва, Россия), 980/1 560 нм (ЛСП-«ИРЭ-Полус», г. Москва, Россия). Контактное воздействие на ткани осуществляли свежесколотым торцом оптоволокну шириной 400 мкм после его обугливания путем кратковременного прикосновения к деревянному шпателю. При значениях мощности 3–11 Вт с шагом 2 Вт для каждой длины волны выполнили три разреза, измерение которых провели в 10 позициях (всего 30 измерений).

Статистическая обработка материала проводилась при помощи программного пакета IBM SPSS Statistics (version 22). Для оценки полученных данных использованы методы описательной статистики, регрессионный анализ и метод множественной регрессии с переменной-модератором. В роли зависимой переменной выступали параметры лазерного разреза (ширина боковой зоны коагуляции, глубина и ширина зоны абляции). Для каждой зависимой переменной регрессионный анализ проводился отдельно. В качестве независимых переменных выступали мощность и длина волны излучения. Так как в эксперименте было задействовано три лазера с длиной волны 0,98; 1,56 и 1,94 мкм, то качественная переменная-модератор «длина волны» была закодирована при помощи двух фиктивных переменных, обозначающих лазеры с длиной волны 1,56 и 1,94 мкм.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Зависимость ширины боковой зоны коагуляции, глубины и ширины зоны абляции от мощности и длины волны излучения представлена на рис. 1–6.

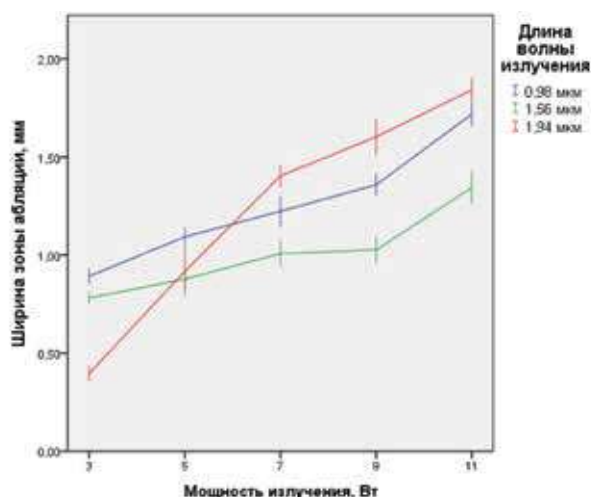


Рис. 1. Зависимость ширины зоны абляции от мощности лазерного излучения: средние значения и 95%-й доверительный интервал (ДИ)

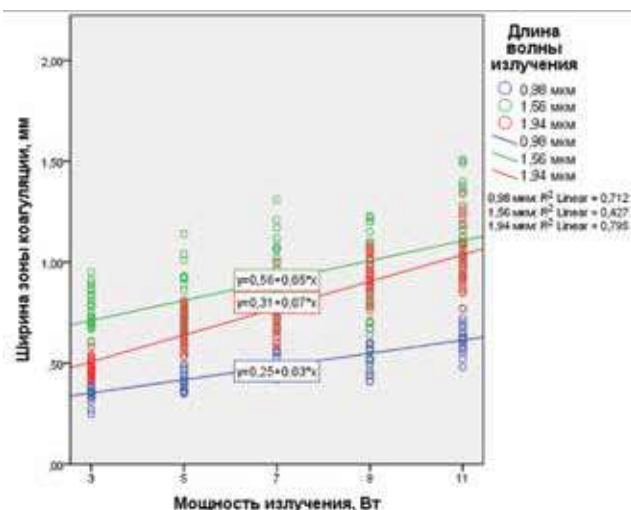


Рис. 4. Зависимость ширины зоны коагуляции от мощности лазерного излучения: линейная регрессия

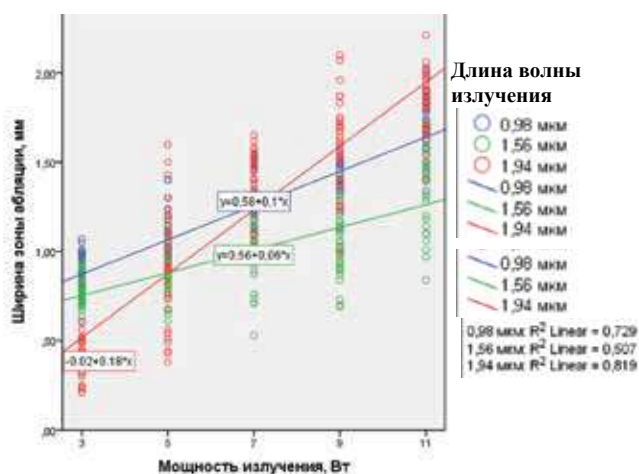


Рис. 2. Зависимость ширины зоны абляции от мощности лазерного излучения: линейная регрессия

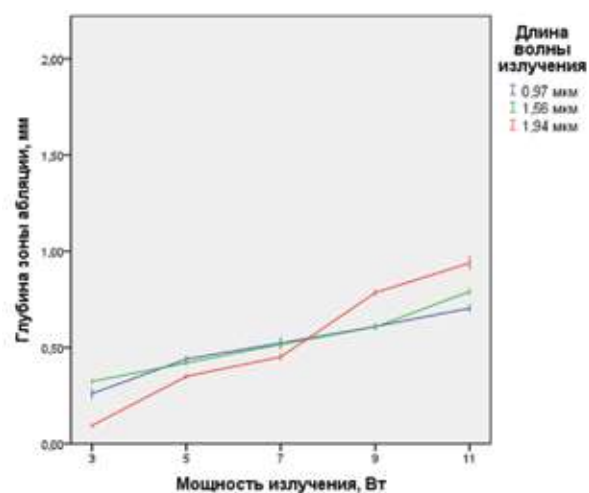


Рис. 5. Зависимость глубины зоны абляции от мощности лазерного излучения: средние значения и 95%-й ДИ

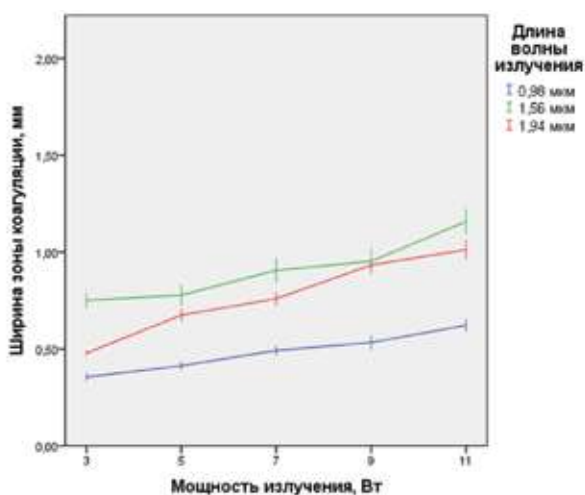


Рис. 3. Зависимость ширины зоны коагуляции от мощности лазерного излучения: средние значения и 95%-й ДИ

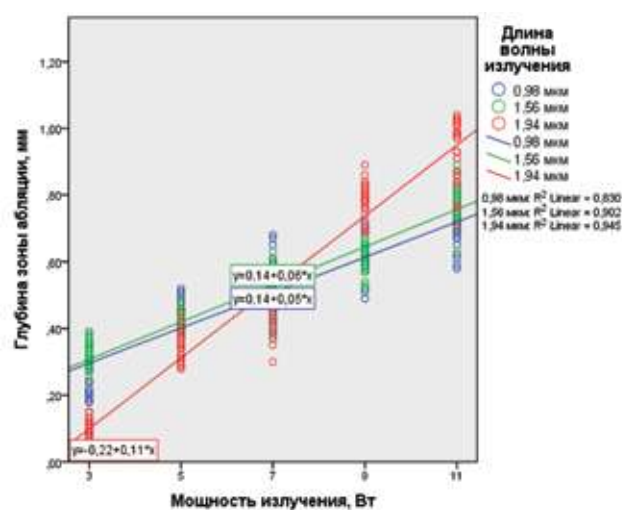


Рис. 6. Зависимость глубины зоны абляции от мощности лазерного излучения: линейная регрессия

Для статистического обоснования выводов оценочной множественной регрессии

$$Y = \beta_0 + \beta_1 \cdot P + \beta_2 \cdot D_{1,56} + \beta_3 \cdot D_{1,94} + \beta_4 \cdot P \cdot D_{1,56} + \beta_5 \cdot P \cdot D_{1,94} + \varepsilon,$$

где Y – зависимая переменная (в первой модели – ширина коагуляции, во второй модели – глубина абляции, в третьей модели – ширина абляции); P – мощность лазера; $D_{1,56}$ – фиктивная переменная, равная 1, если рассматривается лазер с длиной волны 1,56 мкм и равная 0 в противном случае; $D_{1,94}$ – фиктивная переменная, равная 1, если рассматривается лазер с длиной волны 1,94 мкм и равная 0 в противном случае.

Лазер с длиной волны 0,98 мкм выступает как базовый, и регрессионное уравнение выглядит для него как $Y = \beta_0 + \beta_1 \cdot P + \varepsilon$. Регрессионное уравнение для лазера с длиной волны 1,56 мкм будет выглядеть как $Y = \beta_0 + \beta_2 + (\beta_1 + \beta_4) \cdot P \cdot D_{1,56} + \varepsilon$, а для лазера с длиной волны 1,94 мкм – как $Y = \beta_0 + \beta_3 + (\beta_1 + \beta_5) \cdot P \cdot D_{1,94} + \varepsilon$.

Таким образом, значимость коэффициентов будет свидетельствовать о статистической значимости отличий между лазерами с длиной волны 0,98 и 1,56 мкм, а значимость коэффициентов – о значимости отличий между лазерами с длиной волны 0,98 и 1,94 мкм.

Множественный регрессионный анализ с переменной-модератором показал наличие статистически значимой зависимости всех параметров лазерного разреза (ширина зоны коагуляции, глубина и ширина зоны абляции) от мощности лазерного излучения (табл. 1, 2). Во всех случаях (кроме одного) обнаружено статистически значимое влияние длины волны лазерного излучения (переменной-модератора) на характер линейной зависимости параметров лазерного разреза от мощности излучения. Только при сравнении лазеров 0,98 и 1,56 мкм не обнаружено статистически значимого различия влияния мощности на глубину абляции.

Таблица 1

Сводка для моделей зависимости параметров лазерного разреза от мощности и длины волны излучения							
Модель	R	R ²	CO	F	Ст. св. 1	Ст. св. 2	p
Модель 1 (ширина зоны коагуляции)	0,88	0,78	0,014	444,7	5	444	<0,001
Модель 2 (глубина зоны абляции)	0,96	0,92	0,004	1107,3	5	444	<0,001
Модель 3 (ширина зоны абляции)	0,88	0,78	0,013	378,3	5	444	<0,001

Примечание. Зависимая переменная для модели 1 – ширина коагуляции, для модели 2 – глубина абляции, для модели 3 – ширина абляции; p – уровень значимости; CO – стандартная ошибка; ст. св. – степень свободы.

Таблица 2

Параметры регрессии для моделей зависимости характеристик лазерного разреза от мощности и длины волны излучения						
Модель	Показатель	Коэффициент	CO	p	Нижняя граница ДИ	Верхняя граница ДИ
Модель 1 (ширина зоны коагуляции)	Константа	$\beta_0 = 0,483$	0,006	<0,001	0,472	0,495
	Мощность	$\beta_1 = 0,033$	0,002	<0,001	0,029	0,037
	1,56 мкм	$\beta_2 = 0,426$	0,015	<0,001	0,399	0,458
	1,94 мкм	$\beta_3 = 0,289$	0,01	<0,001	0,269	0,309
	Мощность * 1,56 мкм	$\beta_4 = 0,017$	0,005	<0,001	0,007	0,027
	Мощность * 1,94 мкм	$\beta_5 = 0,034$	0,004	<0,001	0,027	0,041
Модель 2 (глубина зоны абляции)	Константа	$\beta_0 = 0,508$	0,006	<0,001	0,496	0,519
	Мощность	$\beta_1 = 0,053$	0,002	<0,001	0,049	0,057
	1,56 мкм	$\beta_2 = 0,024$	0,007	<0,001	0,01	0,039
	1,94 мкм	$\beta_3 = 0,017$	0,008	0,040	0,001	0,033
	Мощность * 1,56 мкм	$\beta_4 = 0,003$	0,002	0,183	–0,002	0,008
	Мощность * 1,94 мкм	$\beta_5 = 0,054$	0,003	<0,001	0,048	0,059
Модель 3 (ширина зоны абляции)	Константа	$\beta_0 = 1,258$	0,014	<0,001	1,23	1,283
	Мощность	$\beta_1 = 0,096$	0,004	<0,001	0,087	0,105
	1,56 мкм	$\beta_2 = -0,25$	0,02	<0,001	–0,289	–0,211
	1,94 мкм	$\beta_3 = -0,024$	0,024	0,314	–0,073	0,027
	Мощность * 1,56 мкм	$\beta_4 = -0,032$	0,007	<0,001	–0,045	–0,019
	Мощность * 1,94 мкм	$\beta_5 = 0,083$	0,007	<0,001	0,068	0,097

Статистический анализ полученных результатов исследования выявил значимое ($p < 0,05$) влияние параметра мощности на режущие и коагуляционные свойства всех лазеров. Это подтверждает статисти-

ческая значимость коэффициента β_1 во всех трех моделях (ширина зоны коагуляции, ширина и глубина зоны абляции). Водопоглощаемое лазерное излучение с длиной волны 1,56 мкм достоверно не отли-

чается по своим режущим свойствам от гемоглобин-поглощаемого излучения с длиной волны 0,98 мкм (статистические различия показателей глубины зоны абляции незначимы, $p > 0,05$) и характеризуется более выраженными коагуляционными свойствами. Ширина боковой зоны коагуляции при его воздействии больше, чем аналогичный показатель у лазера с длиной волны 0,98 мкм при той же мощности (β_2 значимо отличается от 0).

Режущие свойства лазерного излучения с длиной волны 1,94 мкм иначе зависели от мощности, чем 0,98 и 1,56 мкм (другой наклон регрессионной прямой, что подтверждается статистически значимым отличием от нуля коэффициента β_3 в модели 2). При мощности 35 Вт ширина и глубина зон абляции были меньше, а при 9–11 Вт, наоборот, больше, чем у лазеров с длиной волны 0,98 и 1,56 мкм. Коагуляционные свойства лазера с длиной волны 1,94 мкм оказались больше, чем у гемоглобинпоглощаемого лазера с длиной волны 0,98 мкм.

Установлено, что прирост мощности излучения в большей степени увеличивает ширину зоны абляции (коэффициенты регрессии составили 0,1; 0,06 и 0,18 мм/Вт для длины волны 0,98; 1,56 и 1,94 мкм соответственно), в меньшей степени – глубину кратера (коэффициент регрессии – 0,05; 0,06 и 0,11 мм/Вт соответственно), в наименьшей – ширину боковой зоны коагуляции (коэффициент регрессии – 0,03; 0,05 и 0,07 мм/Вт соответственно). Таким образом, прирост мощности излучения преимущественно влияет на режущие свойства лазера, увеличивая ширину и глубину формируемой зоны абляции, в меньшей степени – на его коагуляционные способности. Поэтому интраоперационное увеличение мощности воздействия приведет к возрастанию режущих способностей лазера в большей степени, чем гемостатических.

Визуальный анализ регрессионных кривых показал, что коагуляционные способности лазера с длиной волны 1,94 мкм оказались меньше, чем у лазера с длиной волны 1,56 мкм, потому что он обладает большей степенью поглощения водой и более быстрым поглощением излучения целевыми хромофорами, меньшей глубиной проникновения излучения в ткани. Однако статистический анализ различий между лазерами 1,94 и 1,56 мкм не проводился, так как это не предполагалось дизайном исследования.

Механизм контактного лазерного воздействия на ткани преимущественно обусловлен поглощением излучения в области нагара и образовавшегося карбонизата и последующей теплопередачей окружающим тканям. Поскольку большая часть излучения лазеров ближнего инфракрасного диапазона поглощается частицами угля, то существенных различий

в режущих свойствах тестируемых длин волн не выявлено. Все лазеры продемонстрировали хорошие режущие свойства. Разница в коагуляционных свойствах лазеров, по-видимому, является результатом проникновения оставшегося излучения (не поглощенного углем) в ткани и объясняется различиями в характеристиках длины волны (разными хромофорами и коэффициентами поглощения тканями).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное нами исследование и анализ результатов полученных измерений подтвердили наличие статистически значимой зависимости всех параметров лазерного разреза (ширины боковой зоны коагуляции, глубины и ширины зоны абляции) от мощности лазерного излучения для лазеров с длиной волны 0,98; 1,56 и 1,94 мкм. Лазеры с длиной волны 1,56 и 1,94 мкм обладают лучшими коагулирующими свойствами в сравнении с полупроводниковым лазером 0,98 мкм. Лазер с длиной волны 1,94 мкм превосходит лазер 0,98 мкм по своим режущим свойствам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mooseburger A.S., Herrmann T.R., Liatsikos E., Nagele U., Traхer O. Лазеры и лазерные технологии. Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов; пер. Ю.С. Сиромолот. М.: 2011: 59. URL: https://uroweb.org/wp-content/uploads/21_Lazer.pdf
2. Choy D.S. History of lasers in medicine. *Photomed. Laser Surg.* 2014; 32(3): 119–120. DOI: 10.1089/pho.2014.9864.
3. Goldman L., Blaney D.J., Kindel D.J. Jr., Franke E.K. Effect of the laser beam on the skin. *J. Invest. Dermatol.* 1963; 40: 121–122. DOI: 10.1038/jid.1963.21.
4. Тюрин Д.С., Дибиров М.Д., Шиманко А.И., Тебенихин В.С., Арефьев Н., Волков А.С., Цуранов С.В., Швыдко В.С., Магдиев А.Х. Оценка морфологических изменений венозной стенки после эндовазальной лазерной и радиочастотной облитерации. *Флебология.* 2016; 10 (4): 164–170. DOI: 10.17116/flebo2016104164-170
5. Шайдаков Е.В., Булатов В.Л., Илюхин Е.А., Сонькин И.Н., Григорян А.Г., Гальченко М.И. Оптимальные режимы эндовенозной лазерной облитерации с длиной волны 970, 1 470 и 1560 нм: ретроспективное продольное когортное многоцентровое исследование. *Флебология.* 2013; 7 (1): 22–29.
6. Янушко В.А., Роговой Н.А., Турлюк Д.В., Климчук И.П., Калинин С.С. Эндовенозная лазерная коагуляция подкожных вен нижних конечностей (1 470 нм и 1 560 нм) в комплексном лечении варикозной болезни. *Военная медицина.* 2017; 47: 74–78.
7. Шахрай С.В., Гаин М.Ю., Гаин Ю.М., Рябцева С.Н. Экспериментальное обоснование выбора длины волны высокоинтенсивного лазерного излучения для малоинвазивного хирургического лечения хронического геморроя. *Казанский медицинский журнал.* 2013; 2 (94): 271–277. DOI: 10.17816/KMJ1604.
8. Kang K. et al. The feasibility of 1940-nm diode laser in ton-

- sillectomy. *Med. Laser*. 2016; 5 (2): 77–82. DOI: 10.25289/ml.2016.5.2.77.
9. Баграташвили В.Н., Баграташвили Н.В., Гапонцев В.П., Махмутовас Г.Ш., Минаев В.П., Омельченко А.И., Самарцев И.Э., Свиридов А.П., Соболев Э.Н., Цыпина С. И. Изменение оптических свойств гиалинового хряща при нагреве лазерным излучением ближнего ИК диапазона. *Квантовая электроника*. 2001; 31 (6): 534–538. DOI: 10.1070/QE2001v031n06ABEH001996.
10. Шумилова Н.А. Опыт применения высокочастотных лазеров в оториноларингологии. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2016; 22 (1): 75–83.
11. Карпищенко С.А., Рябова М.А., Улупов М.Ю. Лазерная хирургия в оториноларингологии. *Consilium Medicum*. 2014; 16 (11): 73–76.
12. Рябова М.А., Улупов М.Ю., Шумилова Н.А. Особенности лазерного воздействия на ткани с длиной волны 1 470 нм. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2016; 22(3): 36–42.
13. Шумилова Н.А., Федотова Ю.С., Рябова М.А. Сравнение биологических эффектов контактного действия полупроводниковых лазеров с длиной волны 1 470 и 810 нм в эксперименте. *Современные технологии в медицине*. 2014; 6 (4): 62–67.

Благодарности

Авторы выражают благодарность А.В. Радионову за помощь в написании работы.

Вклад авторов

Рябова М.А. – разработка дизайна исследования. Улупов М.Ю. – получение данных для анализа, анализ полученных данных. Шумилова Н.А. – обзор публикаций по теме статьи. Тихомирова Е.К., Портнов Г.В. – экспериментальная часть исследования. Малкова М.Е. – статистическая обработка результатов.

Сведения об авторах

Рябова Марина Андреевна, д-р мед. наук, профессор, кафедра отоларингологии с клиникой, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург. ORCID 0000-0002-6714-9454.

Улупов Михаил Юрьевич, канд. мед. наук, доцент, кафедра отоларингологии с клиникой, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург. ORCID: 0000-0002-8460-9889.

Шумилова Наталья Александровна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра отоларингологии с клиникой, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург. ORCID 0000-0001-5191-9154.

Портнов Глеб Валерьевич, канд. мед. наук, ассистент, кафедра отоларингологии с клиникой, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург. ORCID: 0000-0002-4117-140X.

Тихомирова Екатерина Константиновна, аспирант, кафедра отоларингологии с клиникой, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург. ORCID 0000-0001-6952-6543.

Малкова Мария Евгеньевна, аспирант, аспирант, кафедра отоларингологии с клиникой, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург. ORCID 0000-0001-9579-1017.

(✉) Тихомирова Екатерина Константиновна, e-mail: kt-92@mail.ru

Поступила в редакцию 04.06.2020

Подписана в печать 28.12.2020

Характеристика процессов липопероксидации и факторов системы антиоксидантной защиты при хроническом атрофическом гастрите и раке желудка

Смирнова О.В., Цуканов В.В., Синяков А.А., Москаленко О.Л., Елманова Н.Г., Овчаренко Е.С., Каспаров Э.В.

*Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук (КНЦ СО РАН),
Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера (НИИ МПС)
Россия, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г*

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Проблема рака желудка является нерешенной во всем мире, при этом хронический атрофический гастрит (ХАГ) повышает вероятность его развития в 15 раз. В России показатели заболеваемости раком желудка (РЖ) – одни из самых высоких, мужская заболеваемость здесь лидирует. Одним из ведущих механизмов молекулярной патологии мембран является перекисное окисление липидов (ПОЛ). Выраженность окислительной деструкции мембран зависит от сопутствующих заболеваний, способствуя возникновению и прогрессированию патологических процессов, развитию онкологического заболевания. В настоящее время проблема ПОЛ является нерешенной в биологических системах.

Целью настоящего исследования явилось изучение состояния ПОЛ и антиоксидантной защиты при ХАГ и РЖ.

Материалы и методы. Изучены показатели у 45 пациентов с ХАГ и 50 больных РЖ. Контрольная группа представлена 50 практически здоровыми добровольцами, не имеющими гастроэнтерологических жалоб, у которых отсутствовали изменения слизистой оболочки желудка по результатам фиброэзофагогастродуоденоскопии.

Результаты. У больных ХАГ в плазме крови обнаруживалось увеличение малонового диальдегида, активности супероксиддисмутазы, каталазы, глутатион-S-трансферазы, глутатионпероксидазы относительно контрольной группы. У больных ХАГ происходит активация перекисного окисления липидов, увеличение малонового диальдегида в 3,5 раза относительно нормальных величин. При этом сам организм борется с окислительным стрессом, увеличивая активность антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы, каталазы, глутатион-S-трансферазы, глутатионпероксидазы). У всех больных РЖ в плазме крови выявлялся выраженный окислительный стресс в виде повышения в 45 раз малонового диальдегида. Активность основного фермента антиоксидантной защиты (супероксиддисмутазы) снижена при РЖ. Активирована каталаза, которая свидетельствует о выраженном окислительном стрессе и значительном повреждении сосудов, о массовом клеточном распаде. Активны ферменты глутатионового звена (глутатион-S-трансфераза и глутатионпероксидаза), антиоксидантный белок (церулоплазмин), которые также указывают на значительный окислительный стресс и выраженный интоксикационный синдром у больных РЖ.

Заключение. Углубленное изучение процессов перекисного окисления липидов и факторов системы антиоксидантной защиты в зависимости от стадии онкопроцесса и типов рака может использоваться для коррекции терапии и профилактики онкозаболеваний, а также в качестве маркеров прогрессирования и прогноза рака желудка.

Ключевые слова: хронический гастрит, рак желудка, хемилюминесцентная активность нейтрофильных гранулоцитов, Восточная Сибирь.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Проект «Разработка и внедрение программного комплекса скрининга и ранней диагностики рака желудка по показателям иммунной, прооксидантной и антиоксидантной систем для снижения показателей смертности и инвалидизации населения» проведен при поддержке Красноярского краевого фонда науки.

Соответствие принципам этики. Все участники подписали информированное согласие. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФИЦ КНЦ СО РАН (протокол № 4 от 02.08.2019).

Для цитирования: Смирнова О.В., Цуканов В.В., Синяков А.А., Москаленко О.Л., Елманова Н.Г., Овчаренко Е.С., Каспаров Э.В. Характеристика процессов липопероксидации и факторов системы антиоксидантной защиты при хроническом атрофическом гастрите и раке желудка. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (4): 63–70. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-63-70>.

Characteristics of lipid peroxidation processes and factors of the antioxidant defense system in chronic atrophic gastritis and gastric cancer

Smirnova O.V., Tsukanov V.V., Sinyakov A.A., Moskalenko O.L., Elmanova N.G., Ovcharenko E.S., Kasparov E.V.

*Federal Research Center “Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”,
Research Institute of Medical Problems of the North
3G, Partizana Zheleznyaka Str., 660022, Krasnoyarsk, Russian Federation*

ABSTRACT

Background. The problem of gastric cancer remains unresolved throughout the world, while chronic atrophic gastritis (CAG) increases the likelihood of its development by 15 times. In the Russian Federation, the incidence of gastric cancer (GC) is among the highest, with it prevailing among males. One of the leading mechanisms in molecular pathology of membranes is lipid peroxidation (LPO). The severity of oxidative membrane damage depends on concomitant diseases, contributing to emergence and progression of pathological processes and development of cancer. Currently, the problem of LPO is unsolved in biological systems.

The aim of this study was to investigate the state of LPO and antioxidant defense system in CAG and GC.

Materials and methods. The parameters were studied in 45 patients with CAG and 50 patients with GC. The control group included 50 practically healthy volunteers without gastrointestinal complaints, who did not have changes in the gastric mucosa according to the fibroesophagogastrroduodenoscopy (FEGDS) findings.

Results. In patients with CAG, an increase in malondialdehyde, superoxide dismutase, catalase, glutathione S-transferase, and glutathione peroxidase was found in the blood plasma compared with the control group. In patients with CAG, lipid peroxidation was activated, and the malondialdehyde level increased by 3.5 times relative to normal values. At the same time, the body fought against oxidative stress by increasing the activity of antioxidant enzymes, such as superoxide dismutase, catalase, glutathione S-transferase, and glutathione peroxidase. All patients with GC showed pronounced oxidative stress in the blood plasma in the form of a 45-fold increase in malondialdehyde. The activity of the main antioxidant enzyme superoxide dismutase was reduced in GC. Catalase was activated, which indicated pronounced oxidative stress, significant damage to blood vessels, and massive cell death. Glutathione-related enzymes (glutathione S-transferase and glutathione peroxidase) and the antioxidant protein ceruloplasmin were activated, which also indicated significant oxidative stress and severe intoxication in patients with GC.

Conclusion. Depending on the stage and type of cancer, an in-depth study of lipid peroxidation and factors of the antioxidant defense system can be used to correct therapy and prevent cancer and can serve as markers of progression and prognosis in gastric cancer.

Key words: chronic gastritis, gastric cancer, chemiluminescent activity of neutrophil granulocytes, Eastern Siberia.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The project “Development and implementation of a software package for screening and early diagnosis of gastric cancer in terms of immune, prooxidant, and antioxidant systems to reduce mortality and disability rates among the population” was supported by the Krasnoyarsk Regional Science Foundation.

Conformity with the principles of ethics. All individuals signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the local Ethics Committee at the Federal Research Center “Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences” (Protocol No. 4 of 02.08.2019).

For citation: Smirnova O.V., Tsukanov V.V., Sinyakov A.A., Moskalenko O.L., Elmanova N.G., Ovcharenko E.S., Kasparov E.V. Characteristics of lipid peroxidation processes and factors of the antioxidant defense system in chronic atrophic gastritis and gastric cancer. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (4): 63–70. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-63-70>.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема рака желудка является нерешенной во всем мире, при этом хронический атрофический гастрит повышает вероятность его развития в 15 раз. В России показатели заболеваемости раком желудка — одни из самых высоких, мужская заболеваемость здесь лидирует [1–3]. Низкие показатели выживаемости обусловлены поздней диагностикой злокачественного заболевания, низкой эффективностью лечения на конечных стадиях заболевания. Для рака желудка специфична региональная вариабельность, в 2 раза чаще заболевание встречается на Дальнем Востоке, в Восточной Сибири и на Севере европейской части России [4, 5]. Одним из ведущих механизмов молекулярной патологии мембран является перекисное окисление липидов (ПОЛ). Выраженность окислительной деструкции мембран зависит от сопутствующих заболеваний, способствуя возникновению и прогрессированию патологических процессов, развитию онкологического заболевания.

В настоящее время проблема ПОЛ является нерешенной в биологических системах. Согласно каскаду Корреа, предраковое состояние желудка (хронический атрофический гастрит), ассоциированное с инфицированием *Helicobacter pylori*, может трансформироваться в рак желудка (аденокарциному) [6–8]. Атрофические изменения слизистой оболочки желудка запускают мембранодеструктивный процесс, образовавшиеся активные формы кислорода способствуют окислительным повреждениям тканей, усиливая процессы перекисного окисления липидов мембран клеток [9–11]. Не исключается роль токсических продуктов липопероксидации и свободных радикалов в развитии хронического перекисного стресса и трансформации в рак желудка. Прогрессирование злокачественного заболевания усугубляет нарушения в системах перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты (АОЗ), снижает противоопухолевую резистентность у пациентов с раком желудка, вызывает появление гисто-

токсической гипоксии и ухудшение тканевого дыхания, нарастание продуктов ПОЛ, замыкая порочный патогенетический круг [12–14].

Целью настоящего исследования явилось изучение состояния перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты при хроническом атрофическом гастрите и раке желудка.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучены показатели у 45 пациентов с хроническим атрофическим гастритом (ХАГ) и 50 больных раком желудка (РЖ). Контрольная группа представлена 50 практически здоровыми добровольцами, не имеющими гастроэнтерологических жалоб, у которых отсутствовали изменения слизистой оболочки желудка (СОЖ) по результатам фиброэзофагогастродуоденоскопии. Исследование разрешено локальным этическим комитетом ФИЦ КНЦ СО РАН (протокол № 4 от 02.08.2019). Все этические принципы, предъявляемые ст. 24 Конституции РФ и Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации, в исследовании соблюдались. Каждый включенный участник подтверждал свое добровольное участие в исследовании, подписывая форму добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Диагноз хронического атрофического гастрита верифицировался по клиническим данным, данным анамнеза, фиброэзофагогастродуоденоскопии и морфологического исследования слизистой оболочки большой и малой кривизны тела желудка с использованием модифицированной Сиднейской классификации. Диагностика РЖ осуществлялась врачами онкологами в Красноярском краевом онкологическом диспансере, с учетом полного комплекса инструментального и морфологического обследования. В данное исследование были включены больные РЖ, который ассоциирован с *Helicobacter pylori* и имеет гистологический вариант опухоли — аденокарциному.

Материалом исследования была венозная кровь, которая забиралась с 8.00 до 9.00 ч натошак из локтевой вены при поступлении пациента в стационар до начала патогенетической терапии. Наличие *H. pylori* выявляли у всех включенных в исследование пациентов иммуноферментным методом по определению титра специфических антител класса IgG к антигену CagA *H. pylori*. Если титр антител к *H. pylori* соответствовал 30 EIU и более, то результат оценивали как положительный, если показатель был менее 30 EIU – как отрицательный.

Дополнительно для хронического атрофического гастрита тела желудка проводилась серологическая диагностика по определению уровня пепсиногенов в сыворотке крови. Диагноз выраженного хронического атрофического гастрита слизистой оболочки тела желудка ставили при уровне пепсиногена-1 менее 25 мкг/л и значении отношения пепсиноген-1/пепсиноген-2 – менее 3. Окончательный диагноз всегда верифицировался по результатам морфологического исследования слизистой оболочки желудка.

В сыворотке крови спектрофотометрическими методами определяли показатели ПОЛ и АОЗ: малоновый диальдегид (МАД), активность глутатион-S-трансферазы (ГСТ), глутатионпероксидазы (ГПО), супероксиддисмутазы (СОД), каталазы (КАТ), церулоплазмина (ЦП). По соотношению про- и антиоксидантных факторов рассчитывали интегральный коэффициент индивидуальной оценки окислительного стресса – коэффициент окислительного стресса (КОС):

$$\text{КОС} = \frac{(\text{ДК}_i/\text{ДК}_n) \times (\text{КД и СТ}_i/\text{КД и СТ}_n) \times (\text{ТБК} - \frac{(\text{СОД}_i/\text{СОД}_n \times (\text{GSH}_i/\text{GSH}_n) \times (\alpha - \text{токоферол}_i/\alpha - \text{токоферол}_n) - \text{АП}_i/\text{ТБК} - \text{АП}_n)}{\alpha - \text{токоферол}_n) \times (\text{ретинол}_i/\text{ретинол}_n)}},$$

где i – уровень показателя обследуемых пациентов, n – уровень показателя сравнительной группы. При $\text{КОС} > 1$ регистрировали развитие окислительного стресса.

Проводился статистический анализ полученных результатов с использованием пакета прикладных программ Statistica for Windows 8.0 (StatSoft Inc., США, 2008) и Microsoft Excel (Microsoft, США, 2007) [15]. Определялись непараметрические данные: медиана и интерквартильный размах Me (C_{25} – C_{75}). Статистически значимые различия устанавливали при помощи рангового показателя Манна – Уитни. Критический уровень статистической значимости при проверки научных гипотез считался равным $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Мы изучили особенности систем ПОЛ и АОЗ в плазме крови больных с хроническим атрофическим гастритом и раком желудка. Показатель содержания МАД указывал на выраженность окислительного стресса в плазме крови. Продуктам перекисного окисления липидов противостоит активность ферментов антиоксидантной защиты СОД, КАТ, ГСТ, (ГПО) и действие антиоксидантного белка ЦП.

Медиана концентрации малонового диальдегида в плазме у больных ХАГ и РЖ увеличивалась относительно контрольной группы (таблица). У больных РЖ (аденокарциномой) обнаруживалось увеличение медианы концентрации малонового диальдегида в плазме по сравнению с больными ХАГ. Малоновый диальдегид считается конечным продуктом перекисного окисления липидов и является показателем процессов липопероксидации, запускаемых в клетках свободными радикалами и активными формами кислорода. Малоновый диальдегид, являясь активным образованием, может вступать в реакции с белками, углеводами и нуклеиновыми кислотами, а сформированные комплексы снижают их биологическую активность.

Липопротеиновые частицы (липопротеиды очень низкой, низкой и высокой плотности) являются необходимым компонентом процессов перекисного окисления липидов в крови. Измененные липопротеиды повреждают эндотелиальную выстилку сосудов крови, способствуя появлению атеросклероза. Значительное увеличение МДА в плазме крови больных ХАГ и РЖ указывает на избыточное образование активных форм кислорода (АФК), которые становятся альтерирующим фактором эндотелия кровеносных сосудов.

Медиана концентрации супероксиддисмутазы в плазме повышалась у больных ХАГ относительно контрольной группы. В противоположность у больных раком желудка обнаруживалось снижение медианы концентрации СОД по сравнению с группой больных ХАГ. Супероксиддисмутаза – важнейший фермент антиоксидантной защиты, на стадии одноэлектронного восстановления кислорода прерывает цепь свободно-радикальных процессов в начале своего зарождения с образованием супероксидного анион-радикала. В плазме крови активна экстрацеллюлярная изоформа СОД. Увеличение ее активности, как правило, свидетельствует о нарастании количества свободных радикалов и активных форм кислорода в межклеточной жидкости, либо избыточная продукция данного фермента обусловлена повышенной активностью клеток глии и фибробластов.

Показатели прооксидантной и антиоксидантной системы в плазме крови у больных хроническим атрофическим гастритом и раком желудка относительно контрольной группы, Me (C ₂₅ –C ₇₅)			
Показатель	Контроль, n = 50 (1)	ХАГ, n = 45 (2)	РЖ, n = 50 (3)
МДА, мкмоль/1 г белка	1,6 (0,96–2,24)	5,24 (4,38–5,88) $p_{1-2} < 0,001$	56,35(32,46–101,74) $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$
СОД, ед/мин/1 г белка	204,41 (151,05–250,32)	570,5 (314–670,8) $p_{1-2} < 0,001$	235,2 (133,7–462,27) $p_{2-3} < 0,001$
КАТ, мкмоль/с/1 г белка	0,27 (0,16–0,39)	0,66 (0,42–0,71) $p_{1-2} = 0,03$	0,87 (0,67–1,01) $p_{1-3} = 0,02$
ГСТ, ммоль/мин/1 г белка	41,3 (37,7–42,64)	70,6 (63,5–105,7) $p_{1-2} < 0,001$	83,5 (79,3–110,6) $p_{1-3} < 0,001$
ГПО, мкмоль/1 г белка	105,9 (81,19–162,38)	177,5 (150,1–236,05) $p_{1-2} = 0,007$	168,6 (158,7–211,5) $p_{1-3} = 0,05$
ЦП, мг/л	192,5 (157,5–227,0)	149,6 (113,7–189,8)	375,8 (282,9–826,06) $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$

Примечание. Статистически значимые различия между группой больных ХАГ и контрольной группой – p_{1-2} , между группой больных РЖ и контрольной группой – p_{1-3} , между группой больных ХАГ и группой больных РЖ – p_{2-3} .

Медиана концентрации каталазы в плазме крови увеличивалась у больных ХАГ и РЖ относительно контрольной группы. Значительный уровень активности каталазы свидетельствует о повреждении эндотелия кровеносных сосудов в результате окислительного стресса. У каталазы отсутствует внеклеточная изоформа, следовательно, высокая ее активность в плазме крови обусловлена массивным клеточным распадом, что доказывает гистодеструктивные процессы при хроническом атрофическом гастрите и раке желудка.

В борьбе с эндотоксикозом участвует глутатионовое звено антиоксидантной защиты. Медиана концентрации глутатион-S-трансферазы в плазме у больных ХАГ и РЖ увеличивалась относительно контрольной группы. У больных ХАГ и РЖ медиана концентрации глутатион-S-трансферазы в плазме была существенно выше, чем у лиц контрольной группы, как и медиана концентрации глутатионпероксидазы. Вероятно, увеличение активности этих ферментов демонстрирует выраженность интоксикационного синдрома, присутствие окислительного стресса и недостаточную эффективность работы антиоксидантной системы защиты у больных ХАГ и РЖ.

Медиана уровня церулоплазмينا у больных раком желудка была значительно увеличена относительно всех остальных исследуемых групп, что доказывает усиление окислительного стресса при РЖ в результате сочетанного действия различных патогенетических факторов. Церулоплазмин является важнейшим антиоксидантным медьсодержащим гликопротеином, обладающим ферроксидазной и супероксидустранивающей активностью. Белок церулоплазмин ингибирует супероксидное и ферритин-зависимое перекисное окисление липидов в липопротеиновых частицах плазмы крови. По соотношению про- и антиоксидантных компонентов определен КОС при хроническом атрофическом гастрите (3,5) и раке желудка (45).

ОБСУЖДЕНИЕ

У больных ХАГ в плазме крови обнаружено увеличение уровня малонового диальдегида, активности супероксиддисмутазы, каталазы, глутатион-S-трансферазы, глутатионпероксидазы относительно контрольной группы. Таким образом, у больных ХАГ происходит активация перекисного окисления липидов, увеличение малонового диальдегида в 3,5 раза относительно нормальных величин. При этом сам организм борется с окислительным стрессом, увеличивая активность антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы, каталазы, глутатион-S-трансферазы, глутатионпероксидазы). Показатели ПОЛ и АОЗ при ХАГ доказывают наличие клеточно-деструктивных процессов в слизистой оболочке желудка при инфицировании *Helicobacter pylori*.

У всех больных РЖ в плазме крови выявлялся выраженный окислительный стресс в виде повышения в 45 раз содержания малонового диальдегида. Активность основного фермента антиоксидантной защиты (супероксиддисмутазы) снижена при РЖ. Активированная каталаза свидетельствует о массовом клеточном распаде и значительном повреждении сосудов. Активные ферменты глутатионового звена (глутатион-S-трансфераза и глутатионпероксидаза), антиоксидантный белок (церулоплазмин), которые также борются с окислительным стрессом и выраженным интоксикационным синдромом у больных РЖ. У больных РЖ выявляются разнонаправленные сдвиги в активности ферментов антиоксидантной системы. По сравнению с ХАГ снижена активность главного фермента супероксиддисмутазы, что отражает классический вариант перекисной теории канцерогенеза [16] с угнетением антиоксидантных ферментов.

Работа ферментов антиоксидантной защиты при раке желудка имеет неоднозначные изменения: активность супероксиддисмутазы снижается, при этом увеличивается активность второй линии защиты (глутатион-S-трансферазы и глутатионпероксидазы).

Вероятней всего, данные процессы обусловлены следующим. Повышение содержания АФК вызывает истощение ферментативной активности АОЗ. АФК атакуют интенсивно тиоловые белки, взаимодействуя с SH-группой, изменяя их структурную модификацию. Данные белки являются ключевыми ферментами метаболизма нуклеотидов, углеводов, системы антирадикальной защиты (ферменты глутатионового звена АОЗ). Данная модификация усиливает образование супероксид анион-радикала, следовательно, процесс образования АФК только нарастает.

При РЖ обнаруживаются гипоксические процессы в клетке, усиливающие нитратредуктазную активность. Увеличенный синтез NO взаимодействует с избыточным количеством супероксид анион-радикала с образованием пероксинитрита, вызывающего формирование нитрозаминов, обладающих канцерогенными свойствами. Образовавшиеся продукты препятствуют апоптозу опухолевых клеток и способствуют усилению их метастазирования. Опухолевый процесс при РЖ связан с увеличенной продукцией активных форм кислорода, которые при высокой концентрации могут необратимо повредить клетки опухоли, при этом сами выступают фактором ее прогрессии. Усиление процессов свободно-радикального окисления липидов мембран, их взаимодействие с продуктами ПОЛ приводит к изменениям в липидно-белковых доменах. Все это способствует злокачественной трансформации, инвазивности, неконтролируемому росту и метастазированию опухоли [17], влияет на состояние ферментов антиоксидантной системы, выполняющих значительную роль при злокачественном процессе [18, 19]. Таким образом, у больных РЖ обнаруживается дисбаланс антирадикальной защиты, который способствует лучшему выживанию опухолевых клеток и прогрессированию опухоли.

На активацию процессов свободно-радикального окисления указывают полученные нами результаты об усилении ПОЛ в плазме крови больных ХАГ и РЖ. При этом содержание продуктов ПОЛ и выраженные нарушения сочетанной работы системы антиоксидантных ферментов в плазме крови увеличивались у больных с РЖ [20]. Углубленное изучение ПОЛ – АОЗ в зависимости от стадии онкопроцесса и типов рака может использоваться для коррекции терапии и профилактики онкозаболеваний, а также в качестве маркеров прогрессирования и прогноза рака желудка [21, 22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты при хроническом атрофическом гастрите и раке же-

лудка, ассоциированными с *Helicobacter pylori*, доказало важность данных биохимических процессов в патогенезе заболеваний. При ХАГ выявляется усиление процессов перекисного окисления липидов, которое организм пытается компенсировать активацией ферментативного звена АОЗ. Коэффициент окислительного стресса при ХАГ равен 3,5, т. е. конечных продуктов липопероксидации у больных ХАГ в 3,5 раза больше, чем у здоровых людей. Усиление процессов перекисного окисления липидов при хроническом атрофическом гастрите, вероятно, обусловлено морфологическими изменениями клеток слизистой оболочки желудка (СОЖ). Чем выше КОС, тем больше структурных изменений в СОЖ. Следовательно, раннее выявление показателей ПОЛ и АОЗ позволяет выделить среди больных ХАГ группу риска, которые нуждаются в более эффективной патогенетической терапии, направленной на устранение атрофических изменений в слизистой оболочке желудка.

При РЖ выявляется рост опухоли, опухолевая интоксикация, прогрессирующее разрушение нормальной СОЖ, ареактивность иммунной системы и т.д. Все это вызывает чрезмерное усиление процессов перекисного окисления липидов, коэффициент окислительного стресса равен 45. АОЗ неэффективна, ПОЛ, разрушая мембраны, усиливает распад клеток и тканей, утяжеляет клиническое течение больных с РЖ, отсюда и неэффективность терапии на поздних стадиях злокачественного заболевания. Установленные нарушения работы АОС оказывают значительное влияние на жизнеспособность раковой клетки и ее функциональную полноценность. Дисбаланс между процессами липопероксидации и факторами системы антиоксидантной защиты тесно связан с энзимными изменениями в обмене нуклеотидов, регулируя друг друга по принципу обратной связи. Развитие окислительного стресса сопровождается структурной модификацией биологических мембран, ферментов, нуклеотидов. От выраженности всех этих нарушений зависит интенсивность метаболических процессов и патогенетическая перестройка на клеточном уровне. Таким образом, ключевым вопросом в развитии РЖ является баланс между прооксидантами и антиоксидантами. Ранняя диагностика больных ХАГ, комплексная их патогенетическая терапия позволит уменьшить количество больных с трансформацией в РЖ и снизит общие показатели смертности и инвалидизации населения России.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лазебник Л.Б., Васильев Ю.В., Щербаков П.Л. и др. *Helicobacter pylori*: распространенность, диагностика, ле-

- чение. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010; 2: 3–7.
2. Бордин Д.С., Машарова А.А., Хомерики С.Г. Хронический гастрит: современный взгляд на старую проблему. *Современная Гастроэнтерология*. 2013; 1 (69): 72–79.
 3. Вернигородский С.В. Особенности структурных изменений слизистой оболочки желудка при хроническом гастрите у лиц разных возрастных групп. *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2014; 1 (9): 4–7.
 4. Волкова Н.Н. Факторы риска развития хронического атрофического гастрита (литературный обзор). *Русский медицинский журнал*. 2013; 21 (31): 1617–1620.
 5. Денисов Н.Л., Ивашкин В.Т., Лобзин Ю.В. Хронический гастрит с позиций взаимодействия иммунного, инфекционного и морфологического факторов. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2008; 6 (18): 22–27.
 6. Бакулин И.Г., Пирогов С.С., Бакулина Н.В., Стадник Е.А., Голубев Н.Н. Профилактика и ранняя диагностика рака желудка. *Доказательная гастроэнтерология*. 2018; 7 (2): 44–58.
 7. Степанов Ю.М., Симонова Е.В. Повышение информативности эндоскопической диагностики предраковых изменений и рака желудка у больных с атрофическим гастритом. *Гастроэнтерология*. 2013; 4 (50): 23–33.
 8. Скворцов В.В., Скворцова Е.М. Актуальные вопросы диагностики и лечения антрального гастрита типа В. *Полликлиника*. 2012; 1 (1): 102–106.
 9. Adamu M.A., Weck M.N., Rothenbacher D. et.al. Incidence and risk factors for the development of chronic atrophic gastritis: five year follow up of a population based cohort study. *Int. J. Cancer*. 2011; 128: 1652–1658.
 10. Correa P. Gastric cancer: overview. *Gastroenterol. Clin. North. Am.* 2013; 42 (2): 211–217.
 11. Graham D.Y. Helicobacter pylori update: gastric cancer, reliable therapy, and possible benefits. *Gastroenterology*. 2015; 148 (4): 719–731.
 12. Watari J., Chen N., Amenta P.S. et.al. Helicobacter pylori associated chronic gastritis, clinical syndromes, precancerous lesions, and pathogenesis of gastric cancer development. *J. Watari. World J. Gastroenterol.* 2014; 20 (18): 5461–5473.
 13. Yoshida T. et al. Cancer development based on chronic active gastritis and resulting gastric atrophy as assessed by serum levels of pepsinogen and *Helicobacter pylori* antibody titer. *Int. J. Cancer*. 2014; 134 (6): 1445–1457.
 14. Смирнова О.В., Титова Н.М., Манчук В.Т., Елманова Н.Г. Особенности цитокиновой регуляции у больных механической желтухой различного генеза. *Современные проблемы науки и образования*. 2015; 4: 425.
 15. Павлович И.М., Гордиенко А.В., Бацков С.С. и др. Влияние *Helicobacter pylori* на морфологическое состояние слизистой оболочки желудка при хроническом гастрите. *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*. 2013; 2: 32–35.
 16. Лю Б.Н. Старение, возрастные патологии и канцерогенез (кислородно-перекисная концепция). Алмааты: КазНТУ, 2003: 706.
 17. Hryniewicz-Jankowska A., Augoff K., Biernatowska A., Podkalicka J., Sikorski A.F. Membrane rafts as a novel target in cancer therapy. *Biochim. Biophys. Acta Rev. Cancer*. 2014; 1845 (2): 155–165. DOI: 10.1016/j.bbcan.2014.01.006.
 18. Розенко Л.Я., Сидоренко Ю.С., Франциянц Е.М. Влияет ли объем опухоли на состояние антиоксидантной защиты организма. *Вопросы онкологии*. 1999; 45 (5): 538–541.
 19. Сидоренко Ю.С., Мусиенко Н.В., Франциянц Е.М. Некоторые показатели активности протеолитической системы в ткани злокачественной опухоли и перифокальной зоны при различных локализациях рака. *Вестник Южного научного центра РАН*. 2008; 4 (2): 93–98.
 20. Горошинская И.А., Медведева Д.Е., Сурикова Е.И., Немашкалова Л.А., Качесова П.С., Малинин С.А., Каминский Г.В., Маслов А.А., Кит О.И. Состояние окислительного метаболизма в крови больных раком желудка с разным гистотипом опухоли. *Современные проблемы науки и образования*. 2019; 1. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28440>
 21. Bandu R., Mok H.J., Kim K.P. Phospholipids as cancer biomarkers: Mass spectrometry-based analysis. *Mass Spectrom. Rev.* 2016; 37 (2): 107–138. DOI: 10.1002/mas.21510.
 22. Yan G., Li L., Zhu B., Li Y. Lipidome in colorectal cancer. *Oncotarget*. 2016; 7 (22): 33429–33439. DOI: 10.18632/oncotarget.7960.

Вклад авторов

Смирнова О.В. – концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи. Цуканов В.В., Каспаров Э.В. – редактирование. Синяков А.А. – сбор и обработка клинического материала, статистическая обработка данных. Москаленко О.Л. – сбор и клинического материала, статистическая обработка данных. Елманова Н.Г., Овчаренко Е.С. – сбор и обработка клинического материала.

Сведения об авторах

Смирнова Ольга Валентиновна, д-р мед. наук, зав. лабораторией клинической патофизиологии, НИИ МПС, КНЦ СО РАН, г. Красноярск. ORCID 0000-0003-3992-9207.

Цуканов Владислав Владимирович, д-р мед. наук, профессор, зав. клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых и детей, НИИ МПС, КНЦ СО РАН, г. Красноярск. ORCID 0000-0002-9980-2294.

Синяков Александр Александрович, канд. биол. наук, мл. науч. сотрудник, лаборатория клинической патофизиологии, НИИ МПС, КНЦ СО РАН, г. Красноярск. ORCID 0000-0002-4474-1893.

Москаленко Ольга Леонидовна, канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория клинической патофизиологии, НИИ МПС, КНЦ СО РАН, г. Красноярск. ORCID 0000-0003-4268-6568.

Елманова Нина Георгиевна, мл. науч. сотрудник, лаборатория клинической патофизиологии, НИИ МПС, КНЦ СО РАН, г. Красноярск. ORCID 0000-0001-6073-0601.

Овчаренко Елизавета Сергеевна, мл. науч. сотрудник, лаборатория клинической патофизиологии, НИИ МПС, КНЦ СО РАН, г. Красноярск. ORCID 0000-0001-6884-7871.

Каспаров Эдуард Вильямович, д-р мед. наук, профессор, директор НИИ МПС, КНЦ СО РАН, зам. директора КНЦ СО РАН, г. Красноярск. ORCID 0000-0002-5988-1688.

(✉) **Смирнова Ольга Валентиновна**, e-mail: ovsmirnova71@mail.ru

Поступила в редакцию 05.10.2020

Подписана в печать 28.12.2020

Влияние гуминовых веществ угля и биоконпозиций с наночастицами серебра на их основе на баланс аргинина в перитонеальных макрофагах интактных мышей

Трофимова Е.С.^{1,2}, Зыкова М.В.², Данилец М.Г.¹, Лигачева А.А.¹, Шерстобоев Е.Ю.¹, Григорьева И.О.³, Михалёв Д.А.², Цупко А.В.², Логвинова Л.А.², Перминова И.В.³, Белоусов М.В.²

¹ Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины (НИИФиРМ) имени Е.Д. Гольдберга, Томский научный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук Россия, 634028, г. Томск, пр. Ленина, 3

² Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ) Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

³ Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова Россия, 119991, г. Москва, Ленинские Горы, 1

РЕЗЮМЕ

Введение. Антигенпрезентирующие клетки, особенно макрофаги, играют важную роль в защите организма от различных патогенов, их дисфункции, и поляризация связана с большинством воспалительных и аутоиммунных заболеваний. Воспалительный процесс жестко регулируется активацией и (или) ингибированием дифференциально экспрессируемых макрофагами генов. Успешная коррекция воспалительного процесса приводит к устранению воспалительных стимулов и далее ремоделированию и восстановлению тканей и органов. Экспериментально доказано, что биоконпозиции с наночастицами серебра на основе природных гуминовых веществ (ГВ) угля различного генеза, а также исходные матрицы данных ГВ способны активировать про- и противовоспалительные свойства макрофагов.

Цель. Исследование в культуре клеток перитонеальных макрофагов цитотоксических, пирогенных и иммуномодулирующих свойств (баланс аргинина) исходных образцов ГВ и образцов наночастиц серебра, ультрадиспергированных в данных матрицах гуминовых веществ (ГВ-AgNPs), а также их влияния на про- и противовоспалительные свойства антигенпрезентирующих клеток.

Материалы и методы. Использовались культуральные и биохимические методы.

Результаты. Показано, что образцы СНЕ-К, СНЕ-AgNPs, СНС-К, СНР-К за счет усиления активности НО-синтазы и ингибции аргиназы способствуют поляризации перитонеальных макрофагов по классическому типу (M1). Образцы СНИ-К, СНИ-AgNPs, СНР-AgNPs и СНС-AgNPs модулируют альтернативный M2 или M2-подобный тип (M2-like state) активации макрофагов. При этом ГВ не цитотоксичны в эффективных концентрациях, а также три из четырех исследуемых образцов не содержат пирогенных примесей.

Заключение. Применение ГВ и серебросодержащих бионаноконпозиций на основе ГВ, обладающих способностью широко влиять на поляризацию антигенпрезентирующих клеток, является перспективным направлением исследований коррекции воспалительной реакции и, в частности, для решения острой социальной и медицинской проблемы – лечения хронических ран.

Ключевые слова: гуминовые вещества угля, наночастицы серебра, поляризация макрофагов, баланс аргинина.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 20-65-47052).

Соответствие принципам этики. Эксперименты с использованием лабораторных животных выполнялись с соблюдением принципов гуманности, изложенными в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации. Исследование одобрено биоэтическим комитетом НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга (протокол № 171052020 от 18.05.2020).

Для цитирования: Трофимова Е.С., Зыкова М.В., Данилец М.Г., Лигачева А.А., Шерстобоев Е.Ю., Григорьева И.О., Михалёв Д.А., Цупко А.В., Логвинова Л.А., Перминова И.В., Белоусов М.В. Влияние гуминовых веществ угля и биоконпозиций с наночастицами серебра на их основе на баланс аргинина в перитонеальных макрофагах интактных мышей. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (4): 71–78. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-71-78>.

The effect of coal-derived humic substances and their silver-containing bionanocomposites on arginine balance in peritoneal macrophages of intact mice

Trofimova E.S.^{1,2}, Zykova M.V.², Danilets M.G.¹, Ligacheva A.A.¹, Sherstoboev E.Yu.¹, Grigorieva I.O.³, Mikhalev D.A.², Tsupko A.V.², Logvinova L.A.², Perminova I.V.³, Belousov M.V.²

¹ Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center (NRMCC)

3, Lenina Av., Tomsk, 634028, Russian Federation

² Siberian State Medical University (SSMU)

2, Moscow Tract, Tomsk, 634050, Russian Federation

³ Lomonosov Moscow State University

1, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russian Federation

ABSTRACT

Background. Antigen-presenting cells (APCs), especially macrophages, play an important role in the body defense against various pathogens. Their dysfunction and polarization are associated with most inflammatory and autoimmune diseases. The inflammatory process is regulated by activation and / or inhibition of genes differentially expressed by macrophages. Successful correction of inflammation leads firstly to elimination of inflammatory stimuli and then to remodeling and restoration of tissues and organs. It was experimentally confirmed that silver-containing bionanocomposites based on natural humic substances (HS) obtained from coal of different origin, as well as initial matrices of these HS, are capable of activating pro- and anti-inflammatory properties of macrophages.

Aim. To study cytotoxic, pyrogenic, and immunomodulatory properties (arginine balance) of initial HS samples and samples of silver nanoparticles ultradispersed in these HS matrices (HS-AgNPs) in the cell culture of peritoneal macrophages, as well as their effect on pro- and anti-inflammatory properties of APCs.

Materials and methods. Cultural and biochemical methods were used in the study.

Results. The study showed that the samples CHE-K, CHE-AgNPs, CHS-K, and CHP-K increased M1 macrophage polarization due to stimulation of the NO-synthase activity and inhibition of arginase. The samples CHI-K, CHI-AgNPs, CHP-AgNPs, and CHS-AgNPs modulated an alternative M2 or M2-like state of macrophage activation. At the same time, HS are not cytotoxic at effective concentrations, and three out of four studied samples did not contain pyrogenic impurities.

Conclusion. The use of HS and their silver-containing bionanocomposites, which have the ability to greatly affect the polarization of antigen-presenting cells, is a promising research area in correction of the inflammatory response for solving an important social and medical problem of treating chronic wounds.

Key words: coal-derived humic substances, silver nanoparticles, macrophage polarization, arginine balance.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. This work was carried out with the financial support of the Russian Science Foundation (Grant No. 20-65-47052).

Conformity with the principles of ethics. Experiments using laboratory animals were carried out in accordance with the principles of humanity set out in the directives of the European Community (86/609/EEC) and the Declaration of Helsinki. The study was approved by the Bioethics Committee at Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine (Protocol No. 171052020 of 18.05.2020).

For citation: Trofimova E.S., Zykova M.V., Danilets M.G., Ligacheva A.A., Sherstoboev E.Yu., Grigorieva I.O., Mikhalev D.A., Tsupko A.V., Logvinova L.A., Perminova I.V., Belousov M.V. The effect of coal-derived humic substances and their silver-containing bionanocomposites on arginine balance in peritoneal macrophages of intact mice. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (4): 71–78. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-71-78>.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что антигенпрезентирующие клетки (АПК), особенно макрофаги (МФ), играют важную роль в инициации воспалительного процесса и патогенеза хронических (болезнь Крона, язвенный колит, астма, аллергии, атопический дерматит, пародонтоз), аутоиммунных (ревматоидный артрит, рассеянный склероз, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, нейродегенеративные расстройства) и онкологических заболеваний [1]. Макрофаги являются первой линией защиты и в зависимости от природы антигена (бактерии, вирусы) либо изменения микросреды (ишемия, некроз и апоптоз клеток) активируются и принимают различные типы фенотипической и функциональной поляризации [2].

Тип поляризации МФ определяет развитие специфического иммунного ответа и активацию Th1, Th2, Th17 и Treg-клеток, которые далее отвечают за протекание патологического процесса и воспалительной реакции, системный метаболизм, гематопоз, васкулогенез, гомеостаз тканей [3, 4]. Макрофаги в основном существуют в двух фенотипах – M1 и M2. M1 (классически активированные или провоспалительные) посредством экспрессии факторов транскрипции, в основном ядерного фактора-κB (NF-κB), продуцируют провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли α (TNFα), интерлейкин (IL) 1β, IL-6, IL-12 и IL-23. M2 (альтернативно активированные, противовоспалительные), которые являются иммунорегуляторными, продуцируют противовоспалительные цитокины IL-10 и трансформирующий фактор роста β (TGFβ) [1, 5–8].

Функции классически активированных M1 традиционно ассоциируются с фагоцитозом микроорганизмов, микробицидной активностью, индукцией воспаления и противоопухолевой активностью. M2 подавляют воспаление и способствуют восстановле-

нию и ремоделированию тканей, гомеостазу и васкулогенезу. Баланс M1/M2 определяет судьбу органа в условиях воспаления или травмы. При этом МФ очень пластичны, и один фенотип может реполяризоваться в другой фенотип [3]. При инфекции (воспалении) резидентные в ткани МФ сначала проявляют фенотип M1, однако, длительное развитие этой фазы вызывает хроническое воспаление, повреждение тканей и потерю функций органов. В этих условиях крайне необходимо подавление воспаления и активация M2 [6, 9]. Таким образом, управление и модуляция функций макрофагов, их поляризация и взаимосвязь между про- и противовоспалительным ответом определяют исход воспаления, необходимы для контроля воспаления и восстановления функций органов [10].

В настоящее время уже доступны эффективные противовоспалительные препараты, и целый ряд средств различного происхождения находится в стадии разработки. Изучение биоконпозиций на основе гуминовых веществ (ГВ) и их биоконпозиций с наночастицами серебра, обладающих антимикробными, противовоспалительными и ранозаживляющими свойствами для лечения гнойных долго незаживающих хронических ран, является инновационным, и в мировой литературе не описаны. Неизвестно, прежде всего, влияние этих веществ на механизмы протекания противовоспалительной реакции и формирование иммунного ответа. Актуальность подобного рода исследований не вызывает сомнений, поскольку отсутствие эффективных приемов в лечении хронических долго незаживающих ран приводит к инфицированию, и на фоне существующей проблемы антибиотикорезистентности – к сепсису и летальному исходу. Поэтому потенциально эффективные и безопасные вещества, обладающие антимикробными и ранозаживляющими свойствами, должны быть тщательным образом изучены и при

условии подтверждения терапевтической эффективности внедрены в медицинскую практику.

Цель – исследование в культуре клеток перитонеальных макрофагов цитотоксических, пирогенных и иммуномодулирующих свойств (баланс аргинина) исходных образцов гуминовых веществ и образцов наночастиц серебра, ультрадиспергированных в данных матрицах гуминовых веществ (ГВ-AgNPs), а также их влияния на про- и противовоспалительные свойства антигенпрезентирующих клеток.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Тест-системы. В экспериментах использовали конвенциональных мышей линии C57BL/6 (всего 80 особей) обоего пола в возрасте 8–10 нед, полученных из отдела экспериментальных биомоделей структурного подразделения Томского НИМЦ НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга.

Исследуемые вещества – гуминовые вещества и биоконпозиции на их основе с наночастицами серебра (ГВ-AgNPs), синтезированные в лаборатории природных гуминовых систем химического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова. Растворяли непосредственно перед использованием в культуральной среде. Синтез биоматериалов ГВ-AgNPs проводили путем восстановления ионов серебра в растворах ГВ (в концентрации 15 г/л) с использованием раствора AgNO_3 до создания конечной концентрации наночастиц серебра 20 ммоль/л. Характеристика объектов исследования представлена в табл. 1.

Таблица 1

Экспериментальные образцы гуминовых веществ угля и серебросодержащих бионаноматериалов на их основе		
Названия коммерческих образцов ГВ угля	Шифр образца	
	ГВ (базовая матрица)	ГВ с наночастицами Ag (ГВ-AgNPs)
Powhumus (Гуминтех, Германия)	CHP-K	CHP-AgNPs
Сахалинские гуматы, Россия	CHS-K	CHS-AgNPs
Иркутские гуматы, Россия	CHI-K	CHI-AgNPs
ООО НПП «Генезис», Россия	CHE-K	CHE-AgNPs

Получение клеток. Из полученной промыванием брюшной полости мышей ледяным раствором хлорида натрия клеточной взвеси выделяли зрелые перитонеальные МФ с помощью набора для селекции клеток EasySep™ Biotin Positive Selection Kit и антител, специфических к макрофагальным рецепторам, Anti-Mouse F4/80 Antibody (Stem Cell, США).

Условия культивирования. МФ ($2,5-3 \times 10^6$) культивировали 48 ч (37°C , 5%-й CO_2 , 100%-я влажность)

в полной культуральной среде (RPMI 1640 (Sigma, США) с добавлением 10% ЭТС (Hyclone, Великобритания), 20 mM HEPES (Sigma, США), 0,05 mM 2-меркаптоэтанола (Sigma, США), 50 мкг/мл гентамицина (Sigma, США) и 2 mM L-глутамин (Sigma, США)) в 96-луночных планшетах в присутствии различных концентраций изучаемых образцов или липополисахаридов (ЛПС) 0,1 мкг/мл (Sigma, США).

Изучение баланса аргинина и цитотоксичности. Согласно приложенным протоколам определяли в супернатанте содержание нитритов по продукции оксида азота (NO), смешивая в эквивалентных объемах надосадов с реактивом Грисса (Sigma-Aldrich, США), в клеточном лизате измеряли активность аргиназы по концентрации мочевины с помощью тест-системы «Мочевина-450» (Erba Lachema, Чехия). Также в лизате МФ оценивали пролиферацию клеток, для чего за 4 ч до окончания культивирования в лунки вносили 3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyltetrazoliumbromide (MTT, Sigma, США) в конечной концентрации 200 мкг/мл, осадок растворяли диметилсульфоксидом (Sigma, США). Абсорбцию растворов (ед. опт. плотн.) измеряли на анализаторе иммуноферментных реакций УНИ-ПЛАН ПИКОН (АИФР-01, ЗАО «Пикон», Россия) при длине волны 540 нм. Концентрацию нитритов (мкМ) рассчитывали по калибровочной кривой, построенной с использованием стандартных растворов нитрита натрия. За 1 единицу активности (Е.А.) аргиназы принимали количество фермента, катализирующего образование 1 мкМ мочевины в минуту.

Определение пирогенности. Для определения примеси ЛПС – эндотоксина – ГВ обрабатывали в течение 1 ч антибиотиком полимиксин Б (50 мкг/мл), затем добавляли клетки и инкубировали, как описано выше.

Статистическую обработку проводили с помощью программного обеспечения Statistica 13.3, используя однофакторный дисперсионный анализ и критерий Даннета и Стьюдента, предварительно проведя проверку на нормальность с помощью критерия Шапиро – Уилка (распределение данных соответствует нормальному), где M – выборочное среднее; m – ошибка среднего; уровень статистической значимости различий $p < 0,05$; объем выборки $n \geq 5$ в зависимости от метода исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что вещества гуминовой природы представляют собой темноокрашенные азотсодержащие органические соединения, интенсивность окраски которых прямо пропорционально зависит

от концентрации образца [11]. Исходя из этого, была предварительно проведена оценка влияния нативной темной окраски образцов ГВ на спектрофотометрические показатели водных растворов. Показано, что все образцы ГВ в концентрации 1 мкг/мл не влияли на спектрофотометрические показатели супернатантов МФ даже без добавления реактива Грисса (табл. 2). При увеличении концентрации до 10 мкг/мл только у образца CHS оптическая плотность превышала контрольные значения в 2,6 раза, но в концентрации 100 мкг/мл все образцы были темнее в 2–15 раз контроля.

Выявлено, что при одинаковой концентрации исследуемых веществ оптическая плотность образца CHS-AgNPs была ниже исходной матрицы ГВ, у образцов CHP-AgNPs и CHI-AgNPs, наоборот, выше. Далее при изучении пролиферации клеток показано, что все исследуемые базовые образцы ГВ не обладают токсическим действием ни в одной из использованных концентраций (табл. 3). Культивирование МФ с образцами CHP-AgNPs, CHS-AgNPs, CHE-AgNPs и CHP-AgNPs, начиная с концентрации 10 мкг/мл, приводило к ингибированию пролиферации клеток в 2–3 раза.

Таблица 2

Влияние гуминовых веществ угля и серебросодержащих бионаноматериалов на их основе на оптическую плотность супернатантов макрофагов (без реактива Грисса), ед. опт. плотн. $\times 10^{-3}$, $M \pm m$				
Исследуемое вещество	Контроль (МФ + среда)	МФ + ГВ, мкг/мл		
		1	10	100
CHP-K	119 $\pm$ 3	130 $\pm$ 4	135 $\pm$ 3	260 $\pm$ 8*♦
CHP-AgNPs		121 $\pm$ 3	128 $\pm$ 3	372 $\pm$ 3*♦■
CHS-K		132 $\pm$ 1	307 $\pm$ 6*●	1777 $\pm$ 9*♦
CHS-AgNPs		130 $\pm$ 3	132 $\pm$ 4■	336 $\pm$ 3*♦■
CHI-K	127 $\pm$ 4	127 $\pm$ 2	135 $\pm$ 2	222 $\pm$ 2*♦
CHI-AgNPs		125 $\pm$ 1	133 $\pm$ 3	321 $\pm$ 5*♦■
CHE-K		139 $\pm$ 5	137 $\pm$ 1*	266 $\pm$ 4*♦
CHE-AgNPs		134 $\pm$ 2	137 $\pm$ 2	251 $\pm$ 2*♦

* различия показателя с контролем.

Примечание. ● – различия между концентрациями 1 и 10 мкг/мл, ♦ – различия между концентрациями 10 и 100 мкг/мл, ■ – различия образцов ГВ-AgNPs с базовыми матрицами ГВ в одинаковой концентрации; уровень статистической значимости различий $p < 0,05$, $n = 6$.

Таблица 3

Влияние различных концентраций гуминовых веществ угля и серебросодержащих бионаноматериалов на их основе на пролиферацию перитонеальных макрофагов интактных мышей линии C57BL/6, мкг/мл, $M \pm m$					
Исследуемое вещество	Контроль 1 (МФ + среда)	Контроль 2 (МФ + ЛПС)	МФ + ГВ		
			1	10	100
CHP-K	460 $\pm$ 9	425 $\pm$ 3	500 $\pm$ 8●	467 $\pm$ 8	512 $\pm$ 10●
CHP-AgNPs			494 $\pm$ 11	154 $\pm$ 6*●■	169 $\pm$ 6*●■
CHS-K	510 $\pm$ 4	451 $\pm$ 3	541 $\pm$ 11●	594 $\pm$ 9●	536 $\pm$ 8●
CHS-AgNPs			496 $\pm$ 9	169 $\pm$ 7*●■	164 $\pm$ 7*●■
CHI-K	282 $\pm$ 12	279 $\pm$ 7	291 $\pm$ 9●	308 $\pm$ 6●	340 $\pm$ 17*●
CHI-AgNPs			298 $\pm$ 13	197 $\pm$ 2*●■	208 $\pm$ 11*●■
CHE-K			264 $\pm$ 8●	260 $\pm$ 5	556 $\pm$ 10*●
CHE-AgNPs			294 $\pm$ 9	255 $\pm$ 2	273 $\pm$ 10■

* различия показателя с контролем 1.

Примечание. ● – различия показателя с контролем 2, ■ – различия образцов ГВ-AgNPs с базовыми матрицами ГВ в одинаковой концентрации; уровень статистической значимости различий $p < 0,05$ (здесь и в табл. 4, 5). Концентрация ЛПС 0,1 мкг/мл, $n = 6$.

Таким образом, в дальнейшей работе во избежание ложноположительных результатов и выраженных токсических эффектов при оценке активирующих свойств изучаемых веществ использовали концентрации 1 и 10 мкг/мл, а для образца CHS – только 1 мкг/мл.

Изучение NO-активирующих свойств исходных матриц ГВ показало, что культивирование МФ с образцами CHP-K и CHE-K приводило к увеличению концентрации нитритов по сравнению с интактным контролем в 1,2 (CHP-K) и 17 (CHE-K) раз в концен-

трации 1 мкг/мл, и в 13 раз – в концентрации 10 мкг/мл (табл. 4). Базовые матрицы образцов CHS-K и CHI-K, а также ни один из образцов AgNPs, не влияли на се-

креторные свойства МФ. NO-активирующий эффект всех веществ был значительно ниже митоген-стимулированного контроля.

Таблица 4

Влияние различных концентраций гуминовых веществ угля и серебросодержащих бионаноматериалов на их основе на продукцию оксида азота перитонеальными макрофагами интактных мышей линии C57BL/6, мкг/мл, $M \pm m$				
Исследуемое вещество	Концентрация	ГВ	Контроль 1 (МФ + среда)	Контроль 2 (МФ + ЛПС)
CHP-K	1	$3,30 \pm 0,13^{*}\bullet$	$2,66 \pm 0,14$	$69,70 \pm 0,18^{*}$
	10	$34,63 \pm 0,43^{*}\bullet$		
CHP-AgNPs	1	$2,77 \pm 0,11\bullet\blacksquare$		
	10	$2,59 \pm 0,07\bullet\blacksquare$		
CHS-K	1	$2,93 \pm 0,06\bullet$	$2,51 \pm 0,15$	$65,93 \pm 0,37^{*}$
CHS-AgNPs	1	$2,77 \pm 0,11\bullet$		
CHI-K	1	$2,41 \pm 0,06\bullet$		
	10	$2,58 \pm 0,13\bullet$		
CHI-AgNPs	1	$2,81 \pm 0,16\bullet$		
	10	$2,87 \pm 0,10\bullet$		
CHE-K	1	$41,61 \pm 0,28^{*}$	$2,44 \pm 0,17$	$37,89 \pm 0,71^{*}$
	10	$33,91 \pm 0,71^{*}$		
CHE-AgNPs	1	$2,53 \pm 0,07\bullet\blacksquare$		
	10	$2,41 \pm 0,07\bullet\blacksquare$		

* различия показателя с контролем 1.

Примечание. Уровень статистической значимости различий $p < 0,05$. Концентрация ЛПС 0,1 мкг/мл, $n = 6$.

Известно, что в активированных МФ резко повышается потребление L-аргинина. Молекулярными маркерами M1 являются NO-синтаза (iNOS), CD16, CD32, CD40, CD80, CD86, и, наоборот, M2 характеризуются активацией ферментов аргиназы-1 (Arg-1) и транслутаминазы 2, маркеров поверхности макрофагов CD36, рецептора трансферрина CD71, CD163, маннозы (MMR или CD206), CCL-22, Е-кадгерина [1, 3, 7]. Классически активированные МФ с помощью iNOS преобразуют аргинин в оксид азота и цитруллин; альтернативно активированные посредством аргиназы – в мочевины и орнитин. Изучение влияния исследуемых веществ на баланс аргинина в перито-

неальных МФ показало, что увеличение продукции нитритов при культивировании МФ с образцами CHE-K (в 29 раз) и CHE-AgNPs (в 1,5 раза) сопровождалось снижением активности аргиназы в лизатах клеток по сравнению с интактным контролем в 1,2 и 4 раза соответственно (табл. 5).

Образец CHP-K на фоне 13-кратного роста концентрации нитритов не влиял на активность аргиназы, а образцы CHS-K, CHS-AgNPs и CHP-AgNPs, не проявляя NO-активирующих свойств, значительно усиливали ферментацию мочевины относительно контроля 1. Образцы CHI-K и CHI-AgNPs не влияли на изучаемые показатели.

Таблица 5

Влияние различных концентраций гуминовых веществ угля и серебросодержащих бионаноматериалов на их основе на активность NO-синтазы (продукция нитритов) и аргиназы (ферментация мочевины) в перитонеальных макрофагах интактных мышей линии C57BL/6, $M \pm m$			
Исследуемое вещество	Концентрация, мкг/мл	Концентрация нитритов, мкМ	Ферментация мочевины, ЕА
Контроль 1 (МФ + среда)	–	$2,20 \pm 0,22$	$53,64 \pm 0,40$
Контроль 2 (МФ + ЛПС)	0,1	$64,56 \pm 0,67^{*}$	$42,47 \pm 0,46^{*}$
CHP-K	10	$28,74 \pm 0,72^{*}\bullet$	$52,85 \pm 0,35\bullet$
CHP-AgNPs	10	$2,49 \pm 0,03\bullet\blacksquare$	$5,29 \pm 0,82^{*}\bullet\blacksquare$
CHS-K	1	$2,88 \pm 0,19^{*}\bullet$	$33,81 \pm 0,46^{*}\bullet$
CHS-AgNPs	1	$2,52 \pm 0,05\bullet$	$20,71 \pm 0,56^{*}\bullet\blacksquare$
CHI-K	10	$2,51 \pm 0,07\bullet$	$60,16 \pm 0,45\bullet$
CHI-AgNPs	10	$2,42 \pm 0,04\bullet$	$56,81 \pm 0,74\bullet$
CHE-K	10	$63,48 \pm 0,30^{*}$	$43,13 \pm 0,35^{*}$
CHE-AgNPs	10	$3,26 \pm 0,11^{*}\bullet\blacksquare$	$12,91 \pm 0,51^{*}\bullet\blacksquare$

* различия показателя с контролем 1.

Примечание. Уровень статистической значимости различий $p < 0,05$; $n = 5$ (нитриты) и $n = 10$ (аргиназа).

В литературе описано, что экстракты растительного происхождения могут содержать примесь эндотоксина, который также вызывает усиление продукции оксида азота [12]. Для того чтобы оценить степень очистки изучаемых веществ от ЛПС, были проведены эксперименты с использованием полимиксина В, который связывается непосредственно с эндотоксином и, таким образом, блокирует его стимулирующее действие. Как видно из табл. 6, антибиотик не влиял на NO-стимулирующие

свойства образцов CHS-K и CHS-AgNPs, CHI-K и CHI-AgNPs, CHE-K и CHE-AgNPs. При культивировании образцов CHP-K и CHP-AgNPs с антибиотиком, концентрация нитритов снижалась в 1,3–1,7 раза.

Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии примеси эндотоксина и пирогенных свойств в образцах CHS-K и CHS-AgNPs, CHI-K и CHI-AgNPs, CHE-K и CHE-AgNPs и присутствии в образцах CHP-K и CHP-AgNPs.

Таблица 6

Влияние полимиксина В на NO-продуцирующие свойства гуминовых веществ угля и серебросодержащих бионаноматериалов на их основе в перитонеальных макрофагах интактных мышей линии C57BL/6, $M \pm m$							
Исследуемое вещество, мкг/мл		Контроль 1 (МФ + среда)		Контроль 2 (МФ + ЛПС)		МФ + ГВ	
		полимиксин В		полимиксин В		полимиксин В	
		нет	есть	нет	есть	нет	есть
CHP-K	10	$2,34 \pm 0,03$	$2,36 \pm 0,11$	$32,31 \pm 0,41^*$	$3,56 \pm 0,11 \blacktriangle \blacksquare$	$25,43 \pm 0,02^{\bullet}$	$14,93 \pm 0,16 \blacktriangle \blacksquare \blacklozenge$
CHP-AgNPs	10					$2,64 \pm 0,08^{\bullet}$	$1,91 \pm 0,05 \blacktriangle \blacksquare \blacklozenge$
CHS-K	1					$3,63 \pm 0,15^{\bullet}$	$4,08 \pm 0,09 \blacksquare$
CHS-AgNPs	1					$2,34 \pm 0,08^{\bullet}$	$2,71 \pm 0,06 \blacklozenge$
CHI-K	10	$2,48 \pm 0,07$	$2,16 \pm 0,13$	$36,63 \pm 0,62^*$	$2,72 \pm 0,1 \blacktriangle \blacksquare$	$2,78 \pm 0,15^{\bullet}$	$2,53 \pm 0,10$
CHI-AgNPs	10					$2,76 \pm 0,07^{\bullet}$	$2,40 \pm 0,08$
CHE-K	10					$45,30 \pm 0,51^{\bullet}$	$41,02 \pm 0,54 \blacklozenge$
CHE-AgNPs	10					$2,66 \pm 0,06^{\bullet}$	$2,29 \pm 0,06$

* различия показателя с контролем 1 без полимиксина.

Примечание. $\blacktriangle$ – различия показателя с инкубацией каждого вещества без полимиксина, $\bullet$ – различия показателя с контролем 2 без полимиксина, $\blacksquare$ – различия показателя с контролем 1 с полимиксином, $\blacklozenge$ – различия показателя с контролем 2 с полимиксином; уровень статистической значимости различий $p < 0,05$. Концентрация полимиксина В – 50 мкг/мл, ЛПС – 0,1 мкг/мл, $n = 5$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования показали, что образцы CHE-K, CHE-AgNPs и CHS-K способствуют поляризации антигенпрезентирующих клеток по классическому типу (M1) за счет усиления активности NO-синтазы и ингибиции аргиназы. Базовую матрицу CHP-K, значительно усиливающую NO-стимулирующие свойства клеток на фоне стабильного состояния аргиназы, также можно отнести к данному типу веществ. Функции провоспалительных макрофагов M1 ассоциируются с фагоцитозом микроорганизмов, микробицидной активностью, индукцией воспаления и адаптивного иммунного ответа, противоопухолевой активностью и сопровождаются секрецией Th1-цитокинов.

Образцы CHI-K и CHI-AgNPs не влияли на активность NO-синтазы и аргиназы перитонеальных МФ, что позволяет рассматривать данные вещества как активаторы альтернативных, противовоспалительных свойств макрофагов M2. Последние направлены на образование межклеточного матрикса, репарацию и ремоделирование тканей, подавление воспаления, стимуляцию сосудообразования, фагоцитоз апоптотических клеток, синтез противовоспалительных

цитокинов (IL-10, TGF β , IL-4, IL-1ra). Образцы CHP-AgNPs и CHS-AgNPs, ингибирующие активность аргиназы, но не влияющие на продукцию нитритов, можно отнести к M2-подобному типу (M2-likestate) поляризации, обладающему некоторыми, но не всеми характерными особенностями клеток M2 [3]. При этом ГВ не цитотоксичны в эффективных концентрациях, а также три из четырех исследуемых образцов не содержат пирогенных примесей.

Таким образом, макрофаги на каждом этапе заживления раны претерпевают различные динамические изменения. Во-первых, M1 опосредуют повреждение тканей и инициируют воспалительные реакции. Во-вторых, на ранних стадиях репарации инфильтрирующие МФ проявляют фенотип M2 для подавления острого воспаления, и далее уже их истощение ингибирует образование чрезмерно васкуляризованной и рубцовой ткани. Применение серебросодержащих бионаноконпозиций на основе ГВ, обладающих способностью широко влиять на поляризацию антигенпрезентирующих клеток, является перспективным направлением исследований для решения острой социальной и медицинской проблемы – лечения хронических ран.

ЛИТЕРАТУРА

1. Shapouri-Moghaddam A., Mohammadian S., Vazini H., Taghadosi M., Esmaceli S.A., Mardani F., Seifi B., Mohammadi A., Afshari J.T., Sahebkar A. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease. *J. Cell. Physiol.* 2018; 233 (9): 6425–6440. DOI: 10.1002/jcp.26429.
2. Nathan C., Ding A. Nonresolving inflammation. *Cell.* 2010; 140 (6): 871–882. DOI: 10.1016/j.cell.2010.02.029.
3. Mantovani A., Biswas S. K., Galdiero M.R., Sica A., Locati M. Macrophage plasticity and polarization in tissue repair and remodeling. *J. Pathol.* 2013; 229: 176–185. DOI: 10.1002/path.4133.
4. Patel U., Rajasingh S., Samanta S., Cao T., Dawn B., Rajasingh J. Macrophage polarization in response to epigenetic modifiers during infection and inflammation. *Drug Discov. Today.* 2017; 22 (1): 186–193. DOI: 10.1016/j.drudis.2016.08.006.
5. Mantovani A., Sica A., Sozzani S., Allavena P., Vecchi A., Locati M. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. *Trends Immunol.* 2004; 25: 677–686. DOI: 10.1016/j.it.2004.09.015.
6. Medzhitov R. Inflammation 2010: new adventures of an old flame. *Cell.* 2010; 140 (6): 771–776. DOI: 10.1016/j.cell.2010.03.006.
7. Tugal D., Liao X., Jain M.K. Transcriptional control of macrophage polarization. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2013; 33: 1135–1144. DOI: 10.1161/ATVBAHA.113.301453.
8. Pandolfi F., Altamura S., Frosali S., Conti P. Key role of DAMP in inflammation, cancer, and tissue repair. *Clin. Ther.* 2016; 38 (5): 1017–1028. DOI: 10.1016/j.clinthera.2016.02.0280149-2918/\$.
9. Nathan C. Points of control in inflammation. *Nature.* 2002; 420 (6917): 846–852. DOI: 10.1038/nature01320.
10. Mohammadi A., Sharifi A., Pourpaknia R., Moghaddam S., Sahebkar A. Manipulating macrophage polarization and function using classical HDAC inhibitors: Implications for autoimmunity and inflammation. *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* 2018; 128: 1–18. DOI: 10.1016/j.critrev-onc.2018.05.009.
11. Trofimova E.S., Zykova M.V., Ligacheva A.A., Sherstoboev E.Yu., Zhdanov V.V., Belousov M.V., Yusubov M.S., Krivoshchekov S.V., Danilets M.G., Dygai A.M. Effects of humic acids isolated from peat of various origin on *in vitro* production of nitric oxide: a screening study. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine, First Online:* 2016; 161 (5): 687–692. DOI: 10.1007/s10517-016-3486-z.
12. Schepetkin I.A., Xie G., Kirpotina L.N., Jutila M.A., Quinn M.T., Klein R.A. Macrophage immunomodulatory activity of polysaccharides isolated from *Opuntia polyacantha*. *International Immunopharmacology.* 2008; 8 (10): 1455–1466. DOI: 10.1016/j.intimp.2005.10.005.

Вклад авторов

Зыкова М.В., Белоусов М.В. и Шерстобоев Е.Ю. обосновали актуальность работы. Перминова И.В., Григорьева И.О., Цупко А.В., Михалёв Д.А., Логвинова Л.А. и Зыкова М.В. синтезировали образцы и провели их стандартизацию. Трофимова Е.С., Данилец М.Г., Лигачева А.А. разработали эксперимент, проводили оценку биологической активности изучаемых веществ, культуральные исследования. Данилец М.Г., Лигачева А.А. участвовали в обработке данных. Трофимова Е.С., Данилец М.Г. проводили теоретические расчеты. Данилец М.Г., Трофимова Е.С., Зыкова М.В., Белоусов М.В. участвовали в написании текста статьи. Все авторы участвовали в обсуждении результатов.

Сведения об авторах

Трофимова Евгения Сергеевна, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0002-5367-715X.

Зыкова Мария Владимировна, д-р фарм. наук, доцент, зав. кафедрой химии, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0002-1973-8983.

Данилец Марина Григорьевна, д-р биол. наук, гл. науч. сотрудник, НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0001-7862-4778.

Лигачёва Анастасия Александровна, канд. биол. наук, науч. сотрудник, НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0002-3337-1516.

Шерстобоев Евгений Юрьевич, д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотрудник, зав. отделом иммунофармакологии, НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0002-6178-5329.

Григорьева Ирина Олеговна, аспирант, МГУ им. М.В. Ломоносова, г. Москва. ORCID 0000-0002-7978-9774.

Михалёв Дмитрий Александрович, лаборант, кафедра химии, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-00002-5292-1368.

Цупко Андрей Владиславович, лаборант, кафедра химии, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0001-7169-8846.

Логвинова Людмила Анатольевна, ассистент, кафедра химии, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0002-0167-7043.

Перминова Ирина Васильевна, д-р хим. наук, профессор, кафедра медицинской химии, зав. лабораторией природных гуминовых систем, МГУ им. М.В. Ломоносова, г. Москва. ORCID 0000-0001-9084-7851.

Белоусов Михаил Валерьевич, д-р фарм. наук, профессор, зав. кафедрой фармацевтического анализа, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0002-2153-7945.

(✉) Трофимова Евгения Сергеевна, e-mail: trofimova_es@pharmso.ru

Поступила в редакцию 01.09.2021

Подписана в печать 05.10.2021

Эффективность антибактериальной терапии внебольничной пневмонии в условиях реальной клинической практики

Урясьев О.М., Шаханов А.В., Коршунова Л.В.

Рязанский государственный медицинский университет (РязГМУ) имени академика И.П. Павлова
Россия, 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, 9

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Внебольничная пневмония остается одним из наиболее распространенных инфекционных заболеваний, занимающим важное место в структуре смертности населения во всем мире.

Цель – оценить эффективность антибактериальной терапии внебольничной пневмонии у госпитализированных пациентов в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное наблюдательное исследование, в которое включены 236 больных, госпитализированных по поводу внебольничной пневмонии в ГБУ РО «Областная клиническая больница» (г. Рязань) в течение 2019 г. На основании данных историй болезни проведен анализ эффективности стартовой эмпирической антибактериальной терапии.

Результаты. Стартовая эмпирическая антимикробная терапия в 73% случаев включала назначение цефтриаксона, 45% – левофлоксацина, 14% – азитромицина. Установлено, что стартовая антибактериальная терапия была эффективной у 58% пациентов, которым не потребовалась замена антибиотика. Потребность в смене схемы терапии была значимо ассоциирована с увеличением сроков госпитализации ($p < 0,001$), частотой сердечных сокращений при поступлении ($p = 0,032$), уровнем миелоцитов в общем анализе крови ($p < 0,001$), уровнем мочевины и креатинина крови ($p = 0,004$ и $p = 0,044$ соответственно). Выбранная схема стартовой антибактериальной терапии значимо ассоциирована с ожидаемой эффективностью лечения ($p = 0,039$). Выбор левофлоксацина в монотерапии или в комбинации с цефтриаксоном сопровождался снижением относительного риска замены антибактериального препарата по сравнению с иными вариантами терапии (OR = 0,86 (95% CI: 0,55–1,34) и OR = 0,57 (95% CI: 0,37–0,87) соответственно).

Заключение. Эмпирическая антибактериальная терапия внебольничной пневмонии в целом соответствует действующим рекомендациям, однако при этом сохраняется крайне высокая частота ее неэффективности. Наибольшую эффективность в лечении пневмонии у госпитализированных пациентов имеют респираторные фторхинолоны.

Ключевые слова: пневмония, антибиотики, фторхинолоны.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Для цитирования: Урясьев О.М., Шаханов А.В., Коршунова Л.В. Эффективность антибактериальной терапии внебольничной пневмонии в условиях реальной клинической практики. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (4): 79–85. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-79-85>.

Effectiveness of antimicrobial therapy for community-acquired pneumonia in real clinical practice

Uryasev O.M., Shakhanov A.V., Korshunova L.V.

Ryazan State Medical University

9, Vysokovoltynaya Str., Ryazan, 390026, Russian Federation

ABSTRACT

Background. Community-acquired pneumonia (CAP) remains one of the most common infectious diseases, occupying an important place in the structure of mortality worldwide.

Aim. To evaluate the effectiveness of antimicrobial therapy for community-acquired pneumonia in hospitalized patients in real clinical practice.

Materials and methods. A retrospective, observational study was conducted, which included 236 patients hospitalized for community-acquired pneumonia at the Regional Clinical Hospital in Ryazan in 2019. Based on these case histories, an analysis of the effectiveness of the initial empiric antimicrobial therapy was performed.

Results. The initial empiric antimicrobial therapy in 73% of cases included administration of ceftriaxone, in 45% of cases – levofloxacin, in 14% of cases – azithromycin. It was found that initial antimicrobial therapy was effective in 58% of patients who did not require replacement for the antibiotic. A need for a change in the treatment regimen was significantly associated with an increase in the length of hospitalization ($p < 0.001$), heart rate upon admission ($p = 0.032$), myelocyte count in the complete blood count ($p < 0.001$), and urea and blood creatinine levels ($p = 0.004$ and $p = 0.044$, respectively). The selected antimicrobial therapy regimen was significantly associated with the expected treatment effectiveness ($p = 0.039$). The choice of levofloxacin in monotherapy or in combination with ceftriaxone was accompanied by a decrease in the relative risk of replacing the antimicrobial, compared with other treatment regimens (odds ratio (OR) = 0.86 (95% confidence interval (CI): 0.55–1.34) and OR = 0.57 (95% CI: 0.37–0.87), respectively).

Conclusion. Empiric antimicrobial therapy for community-acquired pneumonia in real clinical practice complies with current recommendations, however, at the same time, its ineffectiveness persists. Respiratory fluoroquinolones are most effective in treating pneumonia in hospitalized patients.

Key words: pneumonia, antibiotics, fluoroquinolones.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

For citation: Uryasev O.M., Shakhanov A.V., Korshunova L.V. Effectiveness of antimicrobial therapy for community-acquired pneumonia in real clinical practice. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (4): 79–85. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-79-85>.

ВВЕДЕНИЕ

Пневмонии – группа различных по этиологии, патогенезу и морфологической характеристике острых инфекционных (преимущественно бактериальных) заболеваний, характеризующихся очаговым поражением респираторных отделов легких с обязательным наличием внутриальвеолярной экссудации. Внебольничной считается пневмония, развившаяся вне стационара либо диагностированная в первые 48 ч от момента госпитализации.

Внебольничная пневмония (ВП) остается одним из наиболее распространенных инфекционных заболеваний, занимающим важное место в структуре смертности населения во всем мире. Среди взросло-

го населения в Европе и Северной Америке пневмония встречается у 5–10 человек на 1 000 жителей [1]. Переноса это число на Россию, население которой превышает 140 млн человек, можно утверждать, что каждый год более 1,5 млн взрослого населения страны заболевают пневмонией [2]. В целом в России фиксируется стабильный уровень заболеваемости пневмонией, однако в отдельных регионах, среди которых Рязанская область, наблюдается устойчивый рост [3]. Ежегодно в России госпитализируется около 400 тыс. человек с пневмонией, при этом уровень смертности при тяжелых формах заболевания на стационарном этапе приближается к 10% [2].

Высокий уровень смертности от пневмонии наблюдается не только в стационаре, поэтому в общей

структуре смертности пневмонии занимают 1-е место среди причин летальности от инфекционных болезней и 6-е место – среди всех причин [4, 5]. Несмотря на успехи современных методов диагностики и лечения, ВП представляет собой одну из актуальных проблем российского здравоохранения. В последние годы для повышения эффективности ведения пациентов с пневмонией широко внедряются международные и национальные рекомендации, которые помогают врачу выбрать наиболее рациональную стратегию лечения в конкретной клинической ситуации. Однако в реальной клинической практике предлагаемые рекомендациями подходы к выбору эмпирической антибактериальной терапии часто игнорируются, что влечет за собой рост числа неблагоприятных исходов пневмонии [6]. Таким образом, целью исследования была оценка эффективности антибактериальной терапии внебольничной пневмонии в условиях реальной клинической практики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное наблюдательное исследование по оценке сравнительной эффективности эмпирической антибактериальной терапии пневмонии в условиях реальной клинической практики. Для проведения исследования сформирован регистр всех случаев ВП, проходивших стационарное лечение в ГБУ РО «Областная клиническая больница» (г. Рязань) с января по декабрь 2019 г. На первом этапе исследования проведен анализ 236 историй болезни, включающий клинико-демографический анализ случаев заболевания. На втором этапе были выделены две исследуемые группы в зависимости от необходимости смены эмпирической антибактериальной терапии, назначенной в момент госпитализации, с целью определения наиболее эффективных режимов терапии. При формировании исследуемых групп под эффективностью лечения понимали достижение критериев эффективного ответа на антибактериальную терапию и отсутствие необходимости пересмотра схемы антибактериальной терапии согласно действующим рекомендациям [7]. На втором этапе исследования из дальнейшего анализа были исключены три истории болезни из-за невозможности однозначно определить применяемую схему стартовой антибактериальной терапии.

В качестве первичной документации для исследования использовались истории болезни пациентов, из которых была получена следующая информация:

– сведения демографического и медико-статистического характера, в том числе возраст, пол, дата и срок госпитализации, исход госпитализации, сведения о сопутствующих заболеваниях;

– сведения о течении заболевания, в том числе срок от момента появления симптомов до начала антибактериальной терапии, жалобы при поступлении, данные клинического осмотра и дополнительных методов исследования, в том числе степень тяжести пневмонии, наличие осложнений, объем и локализация поражения по данным рентгенографии органов грудной полости, результаты общего и биохимического анализа крови, результаты анализа мокроты.

Статистический анализ проводился с помощью пакета прикладных программ StatSoft Statistica 10. Нормальность распределения признаков оценивали по критерию Шапиро – Уилка. Полученные результаты представлены в виде $Me [Q_{25}; Q_{75}]$, где Me – медиана, а Q_{25} и Q_{75} – значения нижнего и верхнего квартилей соответственно. Для сравнения групп по количественному признаку использованы критерии Краскела – Уоллиса и Манна – Уитни. Сравнение относительных показателей качественных признаков (частот и долей) выполнено с использованием точного критерия Фишера с поправкой на непрерывность Йетса. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Случаи госпитализации по поводу внебольничной пневмонии регистрировались круглогодично, при этом пик числа госпитализаций, по данным регистра, приходился на период с апреля по май и с октября по декабрь, а значимое снижение госпитализаций отмечалось только в летние месяцы.

Среди включенных в исследование – 122 (52%) мужчин и 114 (48%) женщин, что указывает на отсутствие связи пола с развитием пневмонии. Медиана возраста лиц, госпитализированных по поводу пневмонии, составила 61 год. Средний срок госпитализации составил 12 сут. Наиболее часто, по данным медицинской документации, у больных отмечались жалобы на кашель, повышение температуры, одышку и общую слабость. Реже – на выделение мокроты, потливость и боли в грудной клетке (рис.).

Тяжелая внебольничная пневмония отмечалась у 39 пациентов (17%). У 97 (41%) пациентов заболевание осложнялось развитием дыхательной недостаточности, у 7 (3%) – экссудативным плевритом. Иные осложнения, среди которых абсцедирование, эмпиема плевры, инфекционно-токсический шок, были единичными.

По данным рентгенологического исследования, объем поражения в 55 (23%) случаях соответствовал очаговой пневмонии, в 13 (6%) – сегментарной, в 130 (55%) – полисегментарной, в 36 (15%) случаях – долевым.

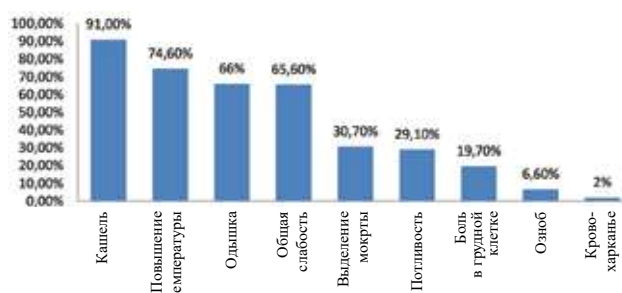


Рисунок. Жалобы больных, госпитализированных по поводу пневмонии, %

У 2 (1%) пациентов на рентгенографии органов грудной клетки выявлена интерстициальная пневмония. Наиболее часто у 104 (44%) пациентов определялось правостороннее поражение легочной ткани, у 74 (31%) – левостороннее, а у 58 (25%) больных выявлена двухсторонняя пневмония. Воспалительный процесс в 49% случаев локализовался в нижней доле, в 4% – в средней доле, в 15% – в верхней доле, множественная локализация определялась у 32% процентов пациентов.

Исходом госпитализации у 92 (39%) больных было выздоровление, у 133 (56%) – улучшение состояния и выписка на амбулаторное лечение, у 11 (5%) случаев – смерть пациента. Установлено, что исход госпитализации зависел от возраста пациента ($p = 0,0140$), частоты дыхательных движений ($p = 0,0012$), уровня мочевины в крови ($p = 0,0118$), сатурации крови кислородом ($p = 0,0268$) и не зависел от давности появления симптомов перед госпитализацией ($p = 0,8216$) и уровня систолического и диастолического артериального давления ($p = 0,6043$

и $p = 0,4468$). Анализируя связь показателей общего анализа крови с исходом госпитализации, установлено, что исход госпитализации ассоциирован с уровнем нейтрофилов ($p = 0,0248$), но не зависит от уровня эритроцитов, лейкоцитов и гемоглобина ($p = 0,2428$, $p = 0,1083$ и $p = 0,9250$ соответственно).

Результаты посева мокроты на флору и чувствительность в первичной документации присутствовали только у 26 (11%) больных, при этом в 65% случаев возбудителем пневмонии был *Streptococcus pneumoniae*, 15% – *Escherichia coli*, 11% – *Klebsiella pneumoniae*, по 4% случаев – *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*. В 31% случаев в результатах посева мокроты были выявлены грибы рода *Candida*.

Анализируя назначенное лечение, нами получены данные, что стартовая эмпирическая антимикробная терапия в 73% случаев включала назначение цефтриаксона, 45% – левофлоксацина, 14% – азитромицина, в отдельных случаях схема терапии включала применение амикацина, амоксициллина, ванкомицина, гентамицина, джозамицина, кларитромицина, ко-тримоксазола, меропенема, метронидазола, цефотаксима и эртапенема. Установлено, что стартовая антибактериальная терапия была эффективной только у 136 (58%) пациентов, которым не потребовалась замена антибактериального препарата. Потребность в смене схемы терапии была значимо ассоциирована с увеличением сроков госпитализации ($p < 0,001$), частотой сердечных сокращений (ЧСС) при поступлении ($p = 0,032$), уровнем миелоцитов в общем анализе крови ($p < 0,001$), уровнем мочевины и креатинина крови ($p = 0,004$ и $p = 0,044$ соответственно) и не была связана с иными клиническими и лабораторными показателями (табл. 1).

Таблица 1

Клинико-демографический анализ случаев заболевания, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$				
Показатель	Всего, $n = 236$	Замена антибиотика не требовалась, $n = 136$	Замена антибиотика требовалась, $n = 100$	p
Возраст, лет	61 [41,5; 75,5]	65,5 [51; 79]	56 [37; 69]	$<0,001$
Пол, мужчины/женщины	122/114	64/72	58/42	$\chi^2 = 2,95$; $p = 0,085$
Срок госпитализации, сут	12 [9; 16]	10 [8; 14]	15 [11; 17]	$<0,001$
Срок от появления симптомов до госпитализации, сут	6 [4; 10]	7 [4; 8,5]	6 [4; 11]	0,719
Частота дыхательных движений, в минуту	20 [18; 22]	20 [18; 22]	20 [18; 21]	0,359
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	130 [120; 140]	130 [116; 140]	125 [120; 140]	0,760
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	80 [70; 80]	80 [70; 80]	80 [70; 80]	0,442
ЧСС, уд./мин	84 [78; 92]	82 [74; 92]	84,5 [80; 97]	0,032
Сатурация крови кислородом, %	95 [92; 97]	95 [91; 97]	95 [92; 97]	0,766
Срок от момента появления симптомов до начала антибактериальной терапии, сут	6 [4; 9]	7 [4; 9]	6 [4; 11]	0,654
Длительность применения стартовой антибактериальной терапии, сут	7 [5; 8]	7 [6; 8]	6 [3; 7]	$<0,001$
Длительность назначения антибактериальной терапии, сут	9 [7; 12]	7 [6; 8]	12 [10; 15,5]	$<0,001$
Общий анализ крови				
Эритроциты, $\times 10^{12}$	4,6 [4,2; 4,9]	4,6 [4,2; 4,9]	4,6 [4,2; 5]	0,456
Гемоглобин, г/л	132 [119; 143]	130 [116; 141]	133 [122; 146]	0,082

Окончание табл. 1

Показатель	Всего, <i>n</i> = 236	Замена антибиотика не требовалась, <i>n</i> = 136	Замена антибиотика требовалась, <i>n</i> = 100	<i>p</i>
Тромбоциты, $\times 10^9$	229 [169; 329]	233 [178; 349]	211,5 [129; 294]	0,398
Лейкоциты, $\times 10^9$	9,6 [7,3; 13,9]	9,7 [7,5; 14,1]	9,6 [6,5; 13,9]	0,381
Базофилы, %	1 [1; 1]	1 [1; 1]	1 [1; 1]	1,000
Эозинофилы, %	2 [1; 4]	2 [1; 4]	2 [1; 3]	0,907
Миелоциты, %	8 [5; 11]	8 [5; 11]	0 [0; 0]	<0,001
Юные, %	2 [1; 2]	2 [1; 4]	1,5 [1; 2]	0,648
Палочкоядерные, %	2 [1; 4]	2 [1; 4,5]	2 [1; 4,5]	0,837
Сегментоядерные, %	65 [54; 74]	65 [54; 74]	65 [57; 75]	0,778
Лимфоциты, %	21 [11,55; 29]	21 [14,6; 29]	20 [10; 28]	0,348
Моноциты, %	7 [6; 10]	8 [6; 10]	7 [5,5; 10]	0,384
<i>Биохимический анализ крови</i>				
Мочевина, ммоль/л	5,7 [4,4; 8,8]	6,35 [4,8; 10,35]	5,4 [4; 7,4]	0,004
Креатинин, ммоль/л	0,102 [0,081; 0,121]	0,107 [0,086; 0,135]	0,099 [0,08; 0,116]	0,044

Установлено, что выбранная схема стартовой антибактериальной терапии была значимо ассоциирована с ожидаемой эффективностью лечения и потребностью проведения замены антибактериальных препаратов ($p = 0,039$). При этом только схемы, включающие левофлоксацин, сопровождались уменьшением относительного риска замены антибиотика по сравнению с любыми другими вариантами лечения.

Монотерапия левофлоксацином снижала риск замены этиотропной терапии на 14% по сравнению с иными вариантами лечения, а наиболее эффективной была комбинация цефтриаксона и левофлоксацина, снижающая риск замены на 43%. Любые другие варианты лечения, не включающие респираторный фторхинолон, сопровождались увеличением относительного риска замены антибиотика (табл. 2).

Таблица 2

Влияние стартовой антибактериальной терапии на необходимость дальнейшей замены антибиотика			
Показатель	Потребовалась замена	Не потребовалась замена	Относительный риск замены
Цефтриаксон	42	42	OR = 1,28 (95% CI: 0,96–1,72)
Азитромицин	7	6	OR = 1,27 (95% CI: 0,75–2,16)
Левофлоксацин	14	23	OR = 0,86 (95% CI: 0,55–1,34)
Азитромицин + цефтриаксон	9	10	OR = 1,11 (95% CI: 0,68–1,83)
Цефтриаксон + левофлоксацин	17	45	OR = 0,57 (95% CI: 0,37–0,87)
Иные варианты терапии	11	7	OR = 1,48 (95% CI: 0,99–2,21)

Примечание. OR – отношение шансов, CI – 95-й доверительный интервал.

ОБСУЖДЕНИЕ

Многие исследования посвящены оценке эффективности и безопасности применения антибактериальных препаратов при пневмонии. Наиболее часто назначаемым антибиотиком при лечении пневмонии на госпитальном этапе в Российской Федерации является цефтриаксон. По данным фармакоэкономического анализа, проведенного в Нижнем Новгороде, лекарственная нагрузка цефтриаксоном на одного больного внебольничной пневмонией в сутки составляет 3,2 г, что превышает нагрузку ампициллином/сульбактамом в 2,3 раза, левофлоксацином и азитромицином в 5 раз, моксифлоксацином в 19 раз [8]. Полученные нами результаты аналогично подтверждают высокую частоту применения цефтриаксона в стартовой терапии пнев-

монии, однако эффективность такого назначения вызывает сомнения.

По данным исследования, проведенного профессором А.И. Синопальниковым в 2012 г., в реальной клинической практике у госпитализированных пациентов стартовая антибактериальная терапия оказывается эффективной и не требует замены антибактериального препарата только у 45% пациентов, что соотносится с нашими данными [6]. При этом однократной смены антибиотиков оказывается достаточно для получения необходимого клинического эффекта лишь у 39%, у 16% требуется двух- или трехкратная смена этиотропной терапии. В 2012 г. основной причиной неэффективности стартовой терапии, по данным профессора А.И. Синопальникова, была низкая частота соблюдения рекомендаций по лечению ВП, в том числе широкое использование

препаратов с недостаточной антимикробной активностью в отношении ключевых возбудителей заболевания (прежде всего цефазолина и ципрофлоксацина). Однако в нашей работе схожий результат неэффективности лечения получен при использовании в большинстве случаев антибиотиков, включенных в действующие клинические рекомендации, что может указывать на иные механизмы, например рост резистентности типичных возбудителей пневмонии, наблюдающийся в последние годы [7].

В настоящее время показано, что монотерапия β -лактамами антибиотиками часто оказывается недостаточно эффективной из-за роста числа случаев внебольничной пневмонии, ассоциированных с атипичными возбудителями *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydomphila pneumoniae*. В исследовании К. Eljaaly и соавт., проведенном в США, показано, что включение препаратов, воздействующих на атипичные микроорганизмы в эмпирическую антибактериальную терапию ВП, позволяет значительно снизить риск клинической неэффективности лечения (RR = 0,851; 95% CI: 0,732–0,99; p = 0,037), при этом не влияя на общую смертность и развитие нежелательных лекарственных реакций, требующих отмены антибиотика (RR = 0,549; 95% CI: 0,259–1,165; p = 0,118 и RR = 0,83; 95% CI: 0,542–1,270; p = 0,39 соответственно) [9].

Сравнению схем этиотропной терапии пневмонии посвящено множество исследований. В работе W. Nie и соавт. [10] проанализировано 2 946 публикаций на эту тематику, из которых 16 статей включены в дальнейший метаанализ, посвященный сравнению эффективности монотерапии β -лактамами антибиотиками и их комбинации с макролидами. В метаанализе показано, что двухкомпонентная терапия сопровождается более высокой эффективностью лечения и снижением риска летальных исходов по причине пневмонии. Аналогично наши результаты указывают, что комбинация цефтриаксона и азитромицина сопровождается меньшим относительным риском неэффективности по сравнению с монотерапией цефтриаксоном и монотерапией азитромицином (см. табл. 2). В то же время даже комбинация «цефтриаксон + азитромицин» оказывается менее действенной по сравнению с монотерапией левофлоксацином и в особенности в сравнении с комбинацией «цефтриаксон + левофлоксацин».

Преимущества монотерапии респираторными фторхинолонами у больных внебольничной пневмонией показаны в метаанализе А. Raz-Pasteur и соавт., включающем результаты лечения 4 809 пациентов, проходивших стационарное лечение. Установлено,

что монотерапия фторхинолонами снижает сравнительный риск неэффективности и отмены терапии (RR = 0,72 (0,57–0,91) и RR = 0,65 (0,54–0,78) соответственно), а кроме этого сопровождается меньшим числом случаев диареи по сравнению с комбинацией «макролид + β -лактамы антибиотик» (RR = 0,13 (0,05–0,34)) [11].

Аналогичные результаты получены К. Skalsky и соавт. в систематическом обзоре, посвященном сравнительной эффективности макролидов и фторхинолонов у больных пневмонией [12]. Исследованию подвергнуты 83 публикации, из которых в дальнейший анализ включено 16 рандомизированных контролируемых исследований, проведенных с 1993 по 2005 г. По результатам метаанализа установлено, что смертность от пневмонии не различалась в группах применения фторхинолонов и макролидов, однако применение фторхинолонов сопровождалось меньшим риском клинических и микробиологических неудач лечения (RR = 0,63; 95% CI: 0,49–0,81). Авторы метаанализа указывают, что при терапии фторхинолонами быстрее наступает клинический эффект и сроки излечения короче. Однако не все результаты о преимуществах респираторных фторхинолонов столь однозначны.

В проспективном рандомизированном клиническом исследовании М. Izadi и соавт., проведенном с декабря 2016 по июнь 2017 г. в Иране, показано, что эффективность монотерапии пероральным левофлоксацином в дозе 750 мг/сут не отличается от комбинации цефтриаксона в дозе 1 г/сут и перорального азитромицина в дозе 250 мг/сут. Хотя принимая во внимание результаты этого исследования, стоит учесть, что использованные в исследовании дозы препаратов ниже традиционно применяемых в российской практике [13]. Преимущества респираторных фторхинолонов не показаны и в систематическом обзоре J.H. Lee, посвященном сравнению комбинации «фторхинолон + β -лактамы антибиотик» против комбинации «макролид + β -лактамы антибиотик» у пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией. По данным обзора, комбинация «макролид + β -лактамы антибиотик» дает меньшую долю летальных исходов по сравнению с комбинацией «фторхинолон + β -лактамы антибиотик» (19,4 против 26,8%) и сопровождается снижением длительности госпитализации на 3,05 сут [14]. Таким образом, вопрос рекомендации монотерапии фторхинолонами в качестве первой линии у пациентов, госпитализированных по поводу ВП, требует дальнейшего изучения, в то же время их высокая эффективность в составе комбинированной терапии не вызывает сомнения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный нами анализ случаев внебольничной пневмонии у госпитализированных пациентов показал, что применяемая эмпирическая антибактериальная терапия внебольничной пневмонии в целом соответствует действующим рекомендациям, однако при этом сохраняется крайне высокая частота ее неэффективности. Среди применяемых в клинической практике групп препаратов наибольшую эффективность в лечении пневмонии у госпитализированных пациентов имеют респираторные фторхинолоны, которые могут быть рекомендованы как одни из ключевых препаратов в лечении данной когорты больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rozenbaum M.H., Pechlivanoglou P., Werf T.S. et al. The role of *Streptococcus pneumoniae* in community-acquired pneumonia among adults in Europe: a meta-analysis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2013; 32 (3): 305–316. DOI: 10.1007/s10096-012-1778-4.
2. Чучалин А.Г. Пневмония: актуальная проблема медицины XXI века. *Терапевтический архив.* 2016; 88 (3): 4–12. DOI: 10.17116/terarkh20168834-12.
3. Белых Н.А., Фокичева Н.Н., Пискунова М.А. и др. Клинико-эпидемиологические особенности микоплазменной инфекции у детей Рязанской области. *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова.* 2018; 26 (2): 258–267. DOI: 10.23888/PAVLOVJ2018262258-267.
4. Бородулин Б.Е., Черногаева Г.Ю., Бородулина Е.А. и др. Летальность от внебольничной пневмонии в условиях многопрофильной больницы за 10 лет. *Медицинский альманах.* 2012; 2 (21): 34–36.
5. Миронова А.А., Наркевич А.Н., Курбанисмаилов Р.Б. Смертность населения красноярского края в 2016 году. *Наука молодых – Eruditio juvenium.* 2019; 7 (2): 223–231. DOI: 10.23088/HMJ201972223-231.
6. Синопальников А.И., Астафьев А.В., Стырт Е.А. Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии в стационаре: реальная клиническая практика. *Клиническая медицина.* 2012; 90 (12): 21–26.
7. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. *Пульмонология.* 2014; (4): 13–48.
8. Жукова О.В., Руина О.В., Кононова С.В., Конышкина Т.М. Анализ эффективности антимикробной терапии внебольничной пневмонии в клинической практике. *Терапевтический архив.* 2017; 89 (8): 17–21. DOI: 10.17116/terarkh201789817-21.
9. Eljaaly K., Alshehri S., Aljabri A. et al. Clinical failure with and without empiric atypical bacteria coverage in hospitalized adults with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect. Dis.* 2017; 17 (1): 385. DOI: 10.1186/s12879-017-2495-5.
10. Nie W., Li B., Xiu Q. β -Lactam/macrolide dual therapy versus β -lactam monotherapy for the treatment of community-acquired pneumonia in adults: a systematic review and meta-analysis. *J. Antimicrob. Chemother.* 2014; 69 (6): 1441–1446. DOI: 10.1093/jac/dku033.
11. Raz-Pasteur A., Shasha D., Paul M. Fluoroquinolones or macrolides alone versus combined with β -lactams for adults with community-acquired pneumonia: Systematic review and meta-analysis. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2015; 46 (3): 242–248. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2015.04.010.
12. Skalsky K., Yahav D., Lador A. et al. Macrolides vs. quinolones for community-acquired pneumonia: meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin. Microbiol. Infect.* 2013; 19 (4): 370–378. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2012.03838.x.
13. Izadi M., Dadsetan B., Najafi Z. et al. Levofloxacin versus ceftriaxone and azithromycin combination in the treatment of community acquired pneumonia in hospitalized patients. *Recent. Pat. Antiinfect. Drug Discov.* 2018; 13 (3): 228–239. DOI: 10.2174/1574891X13666181024154526.
14. Lee J.H., Kim H.J., Kim Y.H. Is β -lactam plus macrolide more effective than β -lactam plus fluoroquinolone among patients with severe community-acquired pneumonia?: a systemic review and meta-Analysis. *J. Korean Med. Sci.* 2017; 32 (1): 77–84. DOI: 10.3346/jkms.2017.32.1.77.

Сведения об авторах

Урясьев Олег Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой факультетской терапии с курсом терапии ФДПО, РязГМУ им. акад. И.П. Павлова, г. Рязань. ORCID 0000-0001-8693-4696.

Шаханов Антон Валерьевич, канд. мед. наук, кафедра факультетской терапии с курсом терапии ФДПО, РязГМУ им. акад. И.П. Павлова, г. Рязань. ORCID 0000-0002-5706-9418.

Коршунова Людмила Владимировна, канд. мед. наук, доцент, кафедра факультетской терапии с курсом терапии ФДПО, РязГМУ им. акад. И.П. Павлова, г. Рязань. ORCID 0000-0003-0945-0772.

(✉) **Шаханов Антон Валерьевич**, e-mail: shakhanovav@gmail.com

Поступила в редакцию 21.10.2020

Подписана в печать 28.12.2020

Особенности содержания матриксных металлопротеиназ 2, 3, 9 и тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ 1, 2, 3, 4 во внутриглазной жидкости пациентов с первичной открытоугольной глаукомой

Черных В.В.¹, Коненков В.И.², Ермакова О.В.¹, Орлов Н.Б.², Трунов А.Н.^{1,3}

¹ Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ), Межотраслевой научно-технический комплекс (МНТК) «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова, Новосибирский филиал Россия, 630096, г. Новосибирск, ул. Колхидская, 10

² Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал Федерального исследовательского центра «Институт цитологии и генетики СО РАН» (НИИКиЭЛ ФИЦ ИЦиГ СО РАН) Россия, 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

³ Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины СО РАН Россия, 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

РЕЗЮМЕ

Цель – изучить содержание матриксных металлопротеиназ (ММП) 2, 3, 9 и тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ (ТИМП) 1, 2, 3, 4 во внутриглазной жидкости пациентов с развитой стадией первичной открытоугольной глаукомы.

Материалы и методы. Обследованы 47 пациентов с верифицированным, на основании офтальмологического обследования, диагнозом развитой стадии первичной открытоугольной глаукомы, которые составили основную группу. Контрольную группу составили 26 пациентов с диагнозом «неосложненная катаракта».

Концентрацию ММП-2, ММП-3, ММП-9 определяли с использованием набора Luminex Performance Human MMP Magnetic Panel (3-Plex) (R&D Systems, США), определение концентрации ТИМП-1, ТИМП-2, ТИМП-3, ТИМП-4 проводили с помощью набора Human TIMP Magnetic Luminex Performance Assay 4-plex (R&D Systems, США). Исследование проводилось методом проточной флуориметрии на двухлучевом лазерном анализаторе Bio-Plex 200 (Bio-Rad, США).

Результаты. Установлена статистически значимо высокая концентрация матриксной металлопротеиназы-2 и тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ 1, 2, 3, 4 во внутриглазной жидкости пациентов с развитой стадией первичной открытоугольной глаукомы относительно данных, полученных при исследовании внутриглазной жидкости лиц с неосложненной катарактой.

Заключение. Полученные в исследовании данные о высоких концентрациях и нарушении баланса содержания матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в внутриглазной жидкости пациентов с развитой стадией первичной открытоугольной глаукомы подтверждают роль местного воспалительного процесса, а также нарушений структуры внеклеточного матрикса и его ремоделирования в механизмах развития патологического процесса.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, патогенез, матриксные металлопротеиназы, тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ, внутриглазная жидкость.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Исследование проводилось за счет средств государственного задания, тема НИР «Изучение патогенеза открытоугольной глаукомы на основе оценки дисбаланса цитокинов и факторов роста» (№ АААА-А18-118082290059-3), а также в рамках договоров о научно-практическом сотрудничестве между НМИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. акад. С.Н. Федорова» и НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН, НИИКЭЛ и Федеральным исследовательским центром фундаментальной и трансляционной медицины СО РАН.

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие на проведение операции, забор внутриглазной жидкости, а также использование данных исследования в научных целях. Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике Новосибирского филиала НМИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. акад. С.Н. Федорова» (протокол № 2 от 02.09.2018).

Для цитирования: Черных В.В., Коненков В.И., Ермакова О.В., Орлов Н.Б., Трунов А.Н. Особенности содержания матриксных металлопротеиназ 2, 3, 9 и тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ 1, 2, 3, 4 во внутриглазной жидкости пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (4): 86–92. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-86-92>.

Features of the level of matrix metalloproteinase-2, -3, -9 and tissue inhibitors of metalloproteinases-1, -2, -3, -4 in the aqueous humor of patients with primary open-angle glaucoma

Chernykh V.V.¹, Konenkov V.I.², Ermakova O.V.¹, Orlov N.B.², Trunov A.N.^{1,3}

¹ S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Novosibirsk Branch
10, Kolkhidskaya Str., Novosibirsk, 630096, Russian Federation

² Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – a branch of the Federal Research Center “Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”
2, Timakova Str., Novosibirsk, 630117, Russian Federation

³ Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences
2, Timakova Str., Novosibirsk, 630117, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To study the content of matrix metalloproteinase (MMP)-2, -3, -9 and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs) -1, -2, -3, -4 in the aqueous humor of patients with moderate primary open-angle glaucoma (POAG).

Materials and methods. The experimental group included 47 patients with verified moderate primary open-angle glaucoma. The control group consisted of 26 patients with uncomplicated cataract. The levels of MMP-2, -3, -9 were determined with Luminex Performance Human MMP Magnetic Panel 3-plex kit (R&D Systems, USA), the concentration of TIMPs-1, -2, -3, -4 was determined with the Human TIMP Magnetic Luminex Performance Assay 4-plex kit (R&D Systems, USA). The study was carried out using flow-through field fluorometry on a Bio-Plex 200 double-beam laser analyzer (Bio-Rad, USA).

Results. The study showed a statistically significant increase in the levels of matrix metalloproteinase-2 and tissue inhibitors of matrix metalloproteinases-1, -2, -3, -4 in the aqueous humor of patients with moderate POAG compared with patients with uncomplicated cataract.

Conclusion. The obtained data on high concentrations and imbalance in the levels of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in the aqueous humor of patients with moderate POAG confirm the role of local inflammation, as well as impairments in the structure of the extracellular matrix and its remodeling in the mechanisms of development of this pathology.

Key words: primary open-angle glaucoma, pathogenesis, matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of matrix metalloproteinases, aqueous humor.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was carried out at the expense of the state assignment, the research topic “Study of the pathogenesis of open-angle glaucoma based on the assessment of the imbalance of cytokines and growth

factors" (No. AAAA-A18-118082290059-3) and within the agreements on research and practice cooperation between S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution and Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – a branch of the Federal Research Center "Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", and between Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – a branch of the Federal Research Center "Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences" and Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences.

Conformity with the principles of ethics. All patients signed an informed consent to surgery, collection of the aqueous humor, as well as the use of the study data for scientific purposes. The study was approved by the Biomedical Ethics Committee at the Novosibirsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution (Protocol No. 2 of 02.09.2018).

For citation: Chernykh V.V., Konenkov V.I., Ermakova O.V., Orlov N.B., Trunov A.N. Features of the level of matrix metalloproteinase-2, -3, -9 and tissue inhibitors of metalloproteinases-1, -2, -3, -4 in the aqueous humor of patients with primary open-angle glaucoma. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (4): 86–92. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-86-92>.

ВВЕДЕНИЕ

Широкая распространенность первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) во всех странах мира, нарастание частоты ее встречаемости, значимые медико-социальные и экономические последствия заболевания для пациента и общества [1–4], а также существующая, в определенной степени, неудовлетворенность офтальмологического сообщества результатами лечения патологического процесса, позволяют считать ПОУГ значимой проблемой современной офтальмологии, а углубленное изучение механизмов развития патологического процесса для разработки патогенетически ориентированных методов лечения – значимой научной задачей.

Проведенный анализ научных публикаций, посвященный изучению патогенеза ПОУГ, позволяет считать одним из важнейших факторов, приводящих к развитию патологического процесса, морфоструктурные изменения в дренажной системе органа зрения, которые приводят к нарушению оттока внутриглазной жидкости и повышению внутриглазного давления [5–9].

Указанные морфоструктурные изменения в дренажной зоне глаза, по мнению исследователей, могут являться проявлениями развития у пациентов с ПОУГ местного асептического деструктивно-воспалительного процесса, значимую роль в развитии которого играет нарушение баланса и содержания различных биологически активных молекул, обладающих провоспалительными свойствами и фибротической активностью (цитокины, факторы роста и др.), о чем свидетельствуют научные публикации последних лет [10–14]. Для понимания роли местного деструктивно-воспалительного процесса в патогенезе ПОУГ важным является определение изменений локального содержания и баланса матриксных металлопротеиназ (ММП) и их тканевых ингибиторов

(TIMP), которые играют важную роль в его развитии, а также в деградации белков внеклеточного матрикса и ремоделировании тканевых структур [15–20], в том числе и при офтальмологических заболеваниях [21]. Кроме того, в научных публикациях представлены данные о способности ряда цитокинов влиять на продукцию и участвовать в регуляции синтеза ММП и их тканевых ингибиторов [22–24].

В настоящее время в немногочисленных научных публикациях имеются данные о высоких концентрациях различных ММП и TIMP как во внутриглазной жидкости, так и в слезе и тканевых структурах глаза при ПОУГ. На основании проведенных исследований авторами публикаций выдвигаются предположения, что избыточная их продукция связана с активным синтезом различных классов цитокинов, а возникающий дисбаланс изучаемых биологически активных молекул способен привести к нарушениям в межклеточном матриксе органа зрения, «ремоделированию» трабекулярной зоны и решетчатой пластинки склеры с нарушением оттока внутриглазной жидкости и развитием глаукоматозного процесса, а также о возможном участии ММП в механизмах развития апоптоза ганглиозных клеток сетчатки и глаукомной оптиконейропатии [25–30].

Однако представленные в научной литературе данные не всегда возможно трактовать однозначно, что позволяет сделать заключение об актуальности дальнейшего изучения содержания и баланса ММП и TIMP во внутриглазной жидкости пациентов с первичной открытоугольной глаукомой для понимания молекулярных механизмов развития патологического процесса и сформулировать цель настоящего исследования.

Цель исследования: изучить содержание ММП-2, 3, 9 и TIMP-1, 2, 3, 4 во внутриглазной жидкости пациентов с развитой стадией первичной открытоугольной глаукомы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека», Федеральным законом Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. № 323 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», а также требованиями Федерального закона от 27.07.2006 № 152-ФЗ (ред. от 21.07.2014) «О персональных данных» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.09.2015).

В рамках настоящего исследования проведено обследование 73 пациентов. Основную группу составили 47 пациентов, которым при проведении клинико-инструментального обследования, включающего определение остроты зрения, бинокулярную офтальмоскопию, сферопериметрию, эхоофтальмографию, оптическую когерентную томографию, измерение внутриглазного давления, был установлен диагноз развитой стадии первичной открытоугольной глаукомы и неосложненной катаракты. Количество мужчин составило 16 человек (34,0%), женщин – 31 (66,0%). Средний возраст пациентов $64,3 \pm 5,9$ года. Контрольную группу составили 26 пациентов с диагнозом «неосложненная катаракта». Количество мужчин в группе составило 8 (30,8%), женщин – 18 (69,2%), средний возраст пациентов $67,1 \pm 3,2$ года. Таким образом, по возрастному признаку и гендерному составу обследованные группы не различались.

К критериям исключения из обеих обследованных групп являлись наличие у пациентов на момент обследования острых и обострений хронических воспалительных заболеваний органа зрения, диабетической ретинопатии, неоваскулярной глаукомы, увеита различной этиологии и локализации, гемофтальма, аутоиммунных и опухолевых процессов любой локализации. Из исследования исключались пациенты, принимавшие для нормализации внутриглазного давления препараты, содержащие аналоги простагландинов, способные влиять на активность местного деструктивно-воспалительного процесса.

У всех пациентов на начальных этапах проведения оперативного лечения были забраны образцы внутриглазной жидкости (ВГЖ) (100–150 мкл), которые были заморожены и хранились при -70°C до момента проведения исследования.

Определение концентрации матриксных металлопротеиназ (ММР) и тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ (ТИМР) в ВГЖ. Однократно замороженная ВГЖ размораживалась перед исследованием до комнатной температуры. Для уда-

ления осадка проводили ее центрифугирование при 4°C , 10 000 об./мин, 10 мин. Концентрацию ММР-2, ММР-3, ММР-9 определяли с использованием набора Luminex Performance Human MMP Magnetic Panel (3-Plex) (R&D Systems, США). Определение концентраций TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3, TIMP-4 проводили с помощью набора Human TIMP Magnetic Luminex Performance Assay 4-plex (R&D Systems, США). Исследование проводилось методом проточной флуориметрии на двухлучевом лазерном анализаторе -Bio-Plex 200 (Bio-Rad, США).

Для обработки данных применялось программное обеспечение Bio-Plex manager Software version 4.1. Анализ данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 10 производства StatSoft Inc. (США). Концентрация выражалась в нг/мл. Использование критериев Колмогорова – Смирнова и Лиллиефорса для нормальности позволило установить отсутствие нормальности распределения в полученных выборках. В связи с этим в исследовании были использованы методы непараметрической статистики. Значимость различий вариационных рядов в несвязанных выборках оценивали с помощью *U*-критерия Манна – Уитни. Данные представлены в виде медианы, верхнего (75%) и нижнего (25%) квартилей Me (Q_1 – Q_3). Статистически значимыми различиями считали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенных исследований нами было установлено наличие статистически значимо более высоких концентрации ММР-2 в ВГЖ пациентов с развитой стадией ПОУГ относительно данных, полученных при определении ее содержания в ВГЖ пациентов с неосложненной катарактой ($p = 0,001$, таблица).

В то же время при определении содержания в ВГЖ пациентов обследованных групп ММР-3 и ММР-9 было установлено, что их концентрации статистически значимо не различались ($p = 0,08$ и $p = 1$ соответственно), а образцы, в которых концентрация исследуемых биологически активных молекулы превышала нижнюю границы чувствительности метода определения, были единичны.

При сравнении данных о содержании изучаемых ММР в ВГЖ пациентов обследованных групп, полученных в настоящей работе, с результатами других исследований, представленными в научной литературе, можно отметить следующее.

Полученные нами данные о статистически значимо более высоких концентрациях ММР-2 в ВГЖ пациентов с ПОУГ аналогичны результатам, представленным в исследованиях A.D. Nga и соавт. [26] и P. Sahay и соавт. [27].

Таблица

Содержание матриксных металлопротеиназ и тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ во внутриглазной жидкости пациентов с развитой стадией ПОУГ и неосложненной катарактой, нг/мл, $Me (Q_1-Q_3)$			
Показатель	Пациенты с ПОУГ, $n = 47$	Пациенты с неосложненной катарактой, $n = 26$	p
ММР-2	1,87 [1,43; 2,31] *	1,43 [1,09; 1,81]	0,001
ММР-3	0,06 [0,00; 0,09]	0,02 [0,00; 0,01]	0,08
ММР-9	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 0,00]	1
ТИМР-1	30822,74 [23320; 44298] *	18254,11 [14058; 25685]	0,001
ТИМР-2	40570,62 [33690; 49381] *	27520,26 [24159; 31400]	0,001
ТИМР-3	11771,36 [10788; 14086] *	10364,90 [8097; 11333]	0,012
ТИМР-4	110,41 [80,03; 129,05] *	77,57 [69,83; 93,86]	0,001

* статистически значимые различия с группой пациентов с неосложненной катарактой.

В то же время мы не выявили статистически значимо более высоких концентраций ММР-3 в ВГЖ пациентов с развитой стадией ПОУГ, сведения об изменении содержания которой были представлены A.D. Nga и соавт. [26]. Нам также не удалось подтвердить заключение, сделанное в исследовании L. Markiewicz и соавт., в котором была установлена высокая концентрация ММР-9 в ВГЖ с ПОУГ, рассматриваемая авторами как маркер развития воспаления [29].

Анализ полученных в исследовании данных позволил констатировать следующие факты, отражающие содержание тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ в ВГЖ пациентов обследованных групп. В ВГЖ пациентов с развитой стадией ПОУГ были выявлены статистически значимо более высокие концентрации ТИМР-1, чем у пациентов с неосложненной катарактой ($p = 0,001$). Аналогичные результаты были установлены при изучении содержания ТИМР-2 в ВГЖ пациентов обследованных групп: для пациентов с развитой стадией ПОУГ характерны статистически значимо более высокие значения изучаемого показателя относительно данных, полученных в контрольной группе ($p = 0,001$).

Также в исследовании было показано наличие статистически значимо более высокой концентрации ТИМР-3 и ТИМР-4 в ВГЖ пациентов с развитой стадией ПОУГ относительно значений изучаемых показателей в ВГЖ пациентов с неосложненной катарактой ($p = 0,012$ и $p = 0,001$ соответственно).

При сравнении данных о содержании тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ в ВГЖ пациентов обследованных групп, полученных в настоящей работе, с результатами других исследований, представленными в научной литературе, можно отметить следующее. Полученные нами данные о статистически значимо более высоких концентрациях ТИМР-1, ТИМР-2 и ТИМР-4 в ВГЖ пациентов с ПОУГ аналогичны результатам, пред-

ставленным в исследовании E.L. Ashworth Briggs и соавт. В нем приведены сопоставимые данные и делается заключение, что в образцах ВГЖ был обнаружен дисбаланс между ММР и ТИМР со сдвигом в сторону их повышенных уровней, что способно привести к ингибированию активности ММР с развитием изменений состава внеклеточного матрикса в трабекулярной сети и последующим увеличением сопротивления оттоку ВГЖ и повышению внутриглазного давления [31].

Также более высокие концентрации ТИМР-1, ТИМР-2 в ВГЖ пациентов с ПОУГ определены в исследовании A.D. Nga и соавт. [26]. В исследовании N. Fountoulakis и соавт. сделан вывод о том, что наиболее значимые изменения были установлены при определении в ВГЖ ТИМР-4, и делается заключение о значимости этой биологически активной молекулы в патогенезе ПОУГ [32]. Проведенный анализ собственных данных и результатов исследований, представленных в научной литературе, о содержании тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ в ВГЖ пациентов с ПОУГ, позволил констатировать меньшее количество разночтений между ними, чем при анализе данных, посвященных содержанию матриксных металлопротеиназ. Однако относительно небольшое количество научных публикаций, посвященных изучению ММР и ТИМР, свидетельствует о необходимости продолжения исследований в этой области.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволило установить, что в ВГЖ пациентов с развитой стадией ПОУГ определяется статистически значимо высокая концентрация матриксной металлопротеиназы-2 и тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ 1, 2, 3, 4. Отмечена роль местного воспалительного процесса, а также нарушений структуры внеклеточного матрикса и его ремоделирования в механизмах развития ПОУГ.

ЛИТЕРАТУРА

- Егоров Е.А., Алексеев В.Н. Патогенез и лечение первичной открытоугольной глаукомы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017: 224.
- Stevens G.A., White R.A., Flaxman S.R., Price H., Jonas J.B., Keeffe J., Leasher J., Naidoo K., Pesudovs K., Resnikoff S., Taylor H., Bourne R.R.; Vision Loss Expert Group. Global prevalence of visual impairment and blindness: magnitude and temporal trends, 1990–2010. *Ophthalmology*. 2013; 120 (12): 2377–2384. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.05.025.
- Tham Y.C., Li X., Wong T.Y., Quigley H.A., Aung T., Cheng C.Y. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014; 121: 2081–2090. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.05.013.
- Bourne R.R., Taylor H.R., Flaxman S.R., Keeffe J., Leasher J., Naidoo K., Pesudovs K., White R.A., Wong T.Y., Resnikoff S., Jonas J.B. Vision loss expert group of the global burden of disease study. Number of people blind or visually impaired by glaucoma worldwide and in world regions 1990–2010: A meta-analysis. *PLoS One*. 2016; 11 (10): e0162229. DOI: 10.1371/journal.pone.0162229.
- Sihota R., Goyal A., Kaur J., Gupta V., Nag T.C. Scanning electron microscopy of the trabecular meshwork: understanding the pathogenesis of primary angle closure glaucoma. *Indian J. Ophthalmol*. 2012; 60 (3): 183–188. DOI: 10.4103/0301-4738.95868.
- Huang A.S., Mohindroo C., Weinreb R.N. Aqueous humor outflow structure and function imaging. At the bench and bedside: A Review. *J. Clin. Exp. Ophthalmol*. 2016; 7 (4): 578. DOI: 10.4172/2155-9570.1000578.
- Song M.M., Lei Y., Wu J.H., Sun X.H. The progress of studies on aqueous humor dynamics abnormality induced by trabecular meshwork and Schlemm canal endothelial cell senescence and its relation with glaucoma. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2017; 53 (11): 868–873. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2017.11.014.
- Wang K., Read A.T., Sulchek T., Ethier C.R. Trabecular meshwork stiffness in glaucoma. *Exp. Eye. Res*. 2017; 158: 3–12. DOI: 10.1016/j.exer.2016.07.011.
- Черных В.В., Бгатов Н.П., Орлов Н.Б., Ермакова О.В., Трунов А.Н. Местный воспалительный процесс как возможное проявление нарушений увеолимфатического оттока внутриглазной жидкости при глаукоме. Часть 2. *Национальный журнал глаукома*. 2018; 17 (2): 311. DOI: 10.25700/NJG.2018.02.01.
- Kokubun T., Tsuda S., Kunikata H., Yasuda M., Himori N., Kunimatsu-Sanuki S., Maruyama K., Nakazawa T. Characteristic profiles of inflammatory cytokines in the aqueous humor of glaucomatous eyes. *Ocul. Immunol. Inflamm*. 2018; 26 (8): 1177–1188. DOI: 10.1080/09273948.2017.1327605.
- Khalef N., Labib H., Helmy H., El Hamid M.A., Moemen L., Fahmy I. Levels of cytokines in the aqueous humor of eyes with primary open angle glaucoma, pseudoexfoliation glaucoma and cataract. *Electron Physician*. 2017; 9 (2): 3833–3837. DOI: 10.19082/3833.
- Pantaloni A., Obadă O., Constantinescu D., Feraru C., Chiseliță D. Inflammatory model in patients with primary open angle glaucoma and diabetes. *Int. J. Ophthalmol*. 2019; 12 (5): 795–801. DOI: 10.18240/ijo.2019.05.15.
- Черных В.В., Коненков В.И., Ермакова О.В., Орлов Н.Б., Обухова О.О., Еремина А.В., Трунов А.Н. Содержание цитокинов и факторов роста во внутриглазной жидкости у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (1): 257–265. DOI: 10.20538/1682-0363-2019-1-257-265.
- Ten Berge J.C., Fazil Z., Van Den Born I., Wolfs R.C.W., Schreurs M.W.J., Dik W.A., Rothova A. Intraocular cytokine profile and autoimmune reactions in retinitis pigmentosa, age-related macular degeneration, glaucoma and cataract. *Acta Ophthalmol*. 2019; 97 (2): 185–192. DOI: 10.1111/aos.13899.
- Cui N., Hu M., Khalil R.A. Biochemical and biological attributes of matrix metalloproteinases. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci*. 2017; 147: 173. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2017.02.005.
- Chen Q., Jin M., Yang F., Zhu J., Xiao Q., Zhang L. Matrix metalloproteinases: inflammatory regulators of cell behaviors in vascular formation and remodeling. *Mediators Inflamm*. 2013; 2013: 928315. DOI: 10.1155/2013/928315.
- Nissinen L., Kähäri V.M. Matrix metalloproteinases in inflammation. *Biochim. Biophys. Acta*. 2014; 1840 (8): 2571–2580. DOI: 10.1016/j.bbagen.2014.03.007.
- Arpino V., Brock M., Gill S.E. The role of TIMPs in regulation of extracellular matrix proteolysis. *Matrix Biol*. 2015; 44–46: 247–254. DOI: 10.1016/j.matbio.2015.03.005.
- Robert S., Gicquel T., Victoni T., Valença S., Barreto E., Bailly-Maître B., Boichot E., Lagente V. Involvement of matrix metalloproteinases (MMPs) and inflammasome pathway in molecular mechanisms of fibrosis. *Biosci. Rep*. 2016; 36 (4): e00360. DOI: 10.1042/BSR20160107.
- Laronha H., Caldeira J. Structure and function of human matrix metalloproteinases. *Cells*. 2020; 9 (5): 1076. DOI: 10.3390/cells9051076.
- Singh M., Tyagi S.C. Metalloproteinases as mediators of inflammation and the eyes: molecular genetic underpinnings governing ocular pathophysiology. *Int. J. Ophthalmol*. 2017; 10 (8): 1308–1318. DOI: 10.18240/ijo.2017.08.20.
- Roupakia E., Markopoulos G.S., Kolettas E. IL-12-mediated transcriptional regulation of matrix metalloproteinases. *Biosci. Rep*. 2018; 38 (3). DOI: BSR20171420. 10.1042/BSR20171420.
- Singh S., Maniakis-Grivas G., Singh U.K., Asher R.M., Mauri F., Elkington P.T., Friedland J.S. Interleukin-17 regulates matrix metalloproteinase activity in human pulmonary tuberculosis. *J. Pathol*. 2018; 244 (3): 311–322. DOI: 10.1002/path.5013.
- Zhang J.F., Wang G.L., Zhou Z.J., Fang X.Q., Chen S., Fan S.W. Expression of matrix metalloproteinases, tissue Inhibitors of metalloproteinases, and Interleukins in vertebral cartilage endplate. *Orthop. Surg*. 2018; 10 (4): 306–311. DOI: 10.1111/os.12409.
- De Groef L., Van Hove I., Dekeyster E., Stalmans I., Moons L. MMPs in the trabecular meshwork: promising targets for future glaucoma therapies? *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2013; 54 (12): 7756–7763. DOI: 10.1167/iovs.13-13088.
- De Groef L., Van Hove I., Dekeyster E., Stalmans I., Moons L. MMPs in the neuroretina and optic nerve: modulators of glau-

- coma pathogenesis and repair? *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2014; 55 (3): 1953–1964. DOI: 10.1167/iov.13-13630.
27. Nga A.D., Yap S.L., Samsudin A., Abdul-Rahman P.S. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in the aqueous humour of patients with primary angle closure glaucoma – a quantitative study. *BMC Ophthalmol.* 2014; 14: 33. DOI: 10.1186/1471-2415-14-33.
 28. Sahay P., Rao A., Padhy D., Sarangi S., Das G., Reddy M.M., Modak R. Functional activity of matrix metalloproteinases 2 and 9 in tears of patients with glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2017; 58 (6): 106–113. DOI: 10.1167/iov.17-21723.
 29. Markiewicz L., Pytel D., Mucha B., Szymanek K., Szaflik J., Szaflik J.P., Majsterek I. Altered expression levels of MMP1, MMP9, MMP12, TIMP1, and IL-1 β as a risk factor for the elevated IOP and optic nerve head damage in the primary open-angle glaucoma patients. *Biomed. Res. Int.* 2015; 2015: 812503. DOI: 10.1155/2015/812503.
 30. Zaleska-Żmijewska A., Strzemecka E., Wawrzyniak Z.M., Szaflik J.P. Extracellular MMP-9-based assessment of ocular surface inflammation in patients with primary open-angle glaucoma. *J. Ophthalmol.* 2019; 2019: 1240537. DOI: 10.1155/2019/1240537.
 31. Ashworth Briggs E.L., Toh T., Eri R., Hewitt A.W., Cook A.L. TIMP1, TIMP2, and TIMP4 are increased in aqueous humor from primary open angle glaucoma patients. *Mol. Vis.* 2015; 21: 1162–1172.
 32. Fountoulakis N., Labiris G., Aristeidou A., Katsanos A., Tentes I., Kortsaris A., Kozobolis V.P. Tissue inhibitor of metalloproteinase 4 in aqueous humor of patients with primary open angle glaucoma, pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliative glaucoma and its role in proteolysis imbalance. *BMC Ophthalmol.* 2013 13: 69. DOI: 10.1186/1471-2415-13-69.

Вклад авторов

Черных В.В., Коненков В.И. – разработка концепции и дизайна, проверка критически важного интеллектуального содержания, написание текста статьи. Ермакова О.В. – подбор и офтальмологическое обследование пациентов, проведение оперативного лечения и забор биоматериала для исследования, анализ и интерпретация данных. Орлов Н.Б. – проведение определения биологически активных молекул во внутриглазной жидкости, статистическая обработка данных. Трунов А.Н. – обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания, написание текста статьи.

Сведения об авторах

Черных Валерий Вячеславович, д-р мед. наук, профессор, директор Новосибирского филиала НМИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. акад. С.Н. Федорова», г. Новосибирск. ORCID 0000-0002-7623-3359.

Коненков Владимир Иосифович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, зав. лабораторией клинической иммуногенетики, НИИКиЭЛ – ФИЦ ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск. ORCID 0000-0001-7385-6270.

Ермакова Ольга Викторовна, канд. мед. наук, врач-офтальмолог, НМИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. акад. С.Н. Федорова», г. Новосибирск. ORCID 0000-0003-0427-1564.

Орлов Николай Борисович, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория иммуногенетики, НИИКиЭЛ – ФИЦ ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск. ORCID 0000-0002-3437-7151.

Трунов Александр Николаевич, д-р мед. наук, профессор, зам. директора по научной работе, НМИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. акад. С.Н. Федорова», гл. науч. сотрудник, лаборатория иммунологии, Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины СО РАН, г. Новосибирск. ORCID 0000-0002-7592-8984.

(✉) Трунов Александр Николаевич, e-mail: trunov1963@yandex.ru

Поступила в редакцию 10.11.2020

Подписана в печать 28.12.2020

Клинико-рентгено-морфологическая диагностика гиперчувствительного пневмонита

Черняев А.Л.^{1,2}, Кусраева Э.В.³, Самсонова М.В.^{2,4}, Авдеев С.Н.⁵, Трушенко Н.В.⁵,
Туманова Е.Л.³

¹ Научно-исследовательский институт (НИИ) пульмонологии
Россия, 115682, г. Москва, Ореховый бульвар, 28

² Научно-исследовательский институт морфологии человека (НИИМЧ) имени академика А.П. Авцына
Россия, 117418, г. Москва, ул. Цюрупы, 3

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет (РНИМУ) имени Н.И. Пирогова
Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1

⁴ Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения
города Москвы
Россия, 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86

⁵ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский
университет)
Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучить взаимосвязь клинико-рентгено-морфологических признаков при нефиброзном и фиброзном вариантах гиперчувствительного пневмонита.

Материалы и методы. Ретроспективно у 175 пациентов с гиперчувствительным пневмонитом (ГП) были изучены клинические симптомы, данные компьютерной томографии высокого разрешения, показатели функции внешнего дыхания, гистологические изменения ткани легких, полученных при открытых и трансбронхиальных биопсиях. Статистический анализ осуществляли при помощи программы Statistica.

Результаты. Выявлено, что уровень ошибок в клинической практике при диагностике ГП составил 84,5%, среди патологоанатомов – 92%. Среди всех вариантов ГП наиболее часто встретился фиброзный. Показано, что некротические гранулемы, гигантские клетки в полостях альвеол, микросот и в межалвеолярных перегородках более характерны для нефиброзного ГП. При фиброзном ГП мозаичный перибронхиолярный фиброз, гладкомышечная метаплазия в зонах фиброза, наличие фибробластических фокусов в стенках терминальных бронхиол являются признаками дифференциальной диагностики с обычной интерстициальной пневмонией. Классическую триаду гистологических признаков наблюдали в 19,2% при нефиброзном ГП, при фиброзном – в 5,6%.

Заключение. Диагностика ГП сложна и должна быть основана на мультидисциплинарном подходе с участием клиницистов (пульмонологов), рентгенологов, специалистов по функциональной диагностике и патологоанатомов. При этом следует обязательно учитывать и выявлять факторы, вызывающие развитие заболевания и возраст пациентов.

Ключевые слова: нефиброзный и фиброзный гиперчувствительный пневмонит, мультидисциплинарная диагностика, гистологические признаки.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Для цитирования: Черняев А.Л., Кусраева Э.В., Самсонова М.В., Авдеев С.Н., Трушенко Н.В., Туманова Е.Л. Клинико-рентгено-морфологическая диагностика гиперчувствительного пневмонита. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (4): 93–102. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-93-102>.

Clinical, radiologic, and morphological diagnosis of hypersensitivity pneumonitis

Cherniaev A.L.^{1,2}, Kusraeva E.V.³, Samsonova M.V.^{2,4}, Avdeev S.N.⁵, Trushenko N.V.⁵, Tumanova E.L.³

¹ *Pulmonology Scientific Research Institute
28, Orekhovy Blv., Moscow, 115682, Russian Federation*

² *A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology
3, Tsyurupy Str., Moscow, 117418, Russian Federation*

³ *Pirogov Russian National Research Medical University
1, Ostrovitianova Str., Moscow, 117997, Russian Federation*

⁴ *Loginov Moscow Clinical Scientific Center
86, Entuziastov Highway, Moscow, 111123, Russian Federation*

⁵ *I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
8/2, Trubetskaya Str., Moscow, 119991, Russian Federation*

ABSTRACT

Aim. To study the relationship between clinical, radiologic, and morphological features in nonfibrotic and fibrotic hypersensitivity pneumonitis.

Materials and methods. Clinical symptoms, data of high-resolution computed tomography, parameters of external respiration, and histological changes in the lung tissue obtained via open and transbronchial biopsies were studied retrospectively in 175 patients with hypersensitivity pneumonitis (HP). Statistical analysis was performed using the Statistica software.

Results. We found that the clinical error rate in the diagnosis of HP was 84.5%, among pathologists – 92%. Among all the variants of HP, the most common was fibrotic HP. It was shown that non-necrotizing granulomas and giant cells in the cavities of the alveoli, microcells, and interalveolar septa were more typical of nonfibrotic HP.

In fibrotic HP, peribronchial fibrosis, smooth muscle metaplasia in fibrotic areas, and the presence of fibroblastic foci in the walls of terminal bronchioles are signs of differential diagnosis with usual interstitial pneumonia. The classical triad of histological signs was observed in 19.2% of patients with nonfibrotic HP and in 5.6% of patients with fibrotic HP.

Conclusion. Diagnosis of HP is complex and should be based on a multidisciplinary approach involving clinicians (pulmonologists), radiologists, functional diagnostics specialists, and pathologists. In this case, it is imperative to take into account and identify factors causing development of the disease, as well as the age of patients.

Key words: nonfibrotic and fibrotic hypersensitivity pneumonitis, multidisciplinary approach, histological features.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

For citation: Cherniaev A.L., Kusraeva E.V., Samsonova M.V., Avdeev S.N., Trushenko N.V., Tumanova E.L. Clinical, radiologic, and morphological diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (4): 93–102. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-93-102>.

ВВЕДЕНИЕ

Гиперчувствительный пневмонит (экзогенный аллергический альвеолит, ГП) относится к иммунологически обусловленным заболеваниям легочной ткани, терминальных и респираторных бронхиол, развивающимся в ответ на ингаляцию антигенов [1].

Наиболее известными вариантами ГП являются болезнь любителей птиц [2], болезнь фермеров, болезнь, связанная с холодным воздухом в помещениях с системами кондиционирования, болезнь легких у рабочих, занятых в химическом производстве, багассоз, индуцированный лекарственными препаратами [3]. По данным Fernández E. Pérez и соавт. [4], распространенность ГП колеблется от 0,3 до 0,9 на 100 тыс. населения. По данным F. Morell и соавт. [5], частота ГП составляет 6,2 на 100 тыс. у лиц, спящих на перьевых подушках, и 54,6 на 100 тыс. у птицеводов. По данным S. Dhooira и соавт. [6], из 803 больных интерстициальными заболеваниями легких в период с 2015 по 2017 г. ГП был выявлен в 10,7% наблюдений.

Основные патогенетические механизмы развития заболевания до сих пор неясны, однако показано развитие реакций гиперчувствительности III и IV типа. Ключевую роль играет процесс сенсибилизации к антигену и появление клинических симптомов после повторного воздействия антигена [7].

Исторически ГП был разделен на три варианта течения: острый, подострый и хронический. В дальнейшем стали выделять острый (воспалительный, клеточный) и хронический варианты ГП, которые отражали клиническое течение заболевания и различались по исходам, выживаемости, терапевтическому подходу [8, 9]. В 2020 г. появился первый международный консенсус по ГП, который предлагает выделять нефиброзный (НФГП) и фиброзный фенотипы (ФГП) гиперчувствительного пневмонита [1].

Симптомами НФГП (воспалительного) являются одышка, кашель, озноб, высокая температура, возникающие через 4–8 ч (при болезни фермеров через 12–18 ч) после воздействия антигена, которые могут нарастать в течение нескольких часов или дней [9, 10]. При ФГП у пациентов появляются одышка, незначительно усиливающаяся со временем, сухой кашель, недомогание, усталость, потеря аппетита [9, 10]. Для НФГП при компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) легких характерны мультифокальные, диффузные и центрилобулярные участки уплотнения по типу матового стекла (МС), воздушные ловушки (ВЛ) во время фазы выдоха, участки мозаичной плотности [11, 12]. Последние чаще встречаются при НФГП среди всех интерсти-

циальных заболеваний легких (ИЗЛ), что делает этот признак диагностически значимым и может навести на верную постановку диагноза [13]. Основными признаками ФГП являются нарушение архитектоники, ретикулярные изменения (РИ), появление участков мозаичной плотности, признака head cheese (сочетание участков уплотнения по типу матового стекла и участков повышенной воздушности), тракционных бронхоэктазов, сотового легкого [12, 14].

Золотым стандартом для забора материала является хирургическая биопсия легкого. Трансбронхиальные биопсии малоинформативны из-за небольшого объема ткани легкого. Считается, что более перспективным для диагностики ГП могут быть трансбронхиальные криобиопсии [15, 16].

При НФГП при гистологическом исследовании обнаруживают бронхиолоцентрическую клеточную интерстициальную пневмонию (ИП), клеточный хронический бронхиолит, гранулематозное воспаление. Причем гранулемы обычно небольшие и рыхлые, плохо ограниченные, состоят из эпителиоидных и гигантских многоядерных клеток (ГМК), которые, как правило, расположены перибронхиоларно. Кроме того, встречаются разрозненные ГМК, содержащие в цитоплазме астероидные тельца, игольчатые кристаллы холестерина, кальцификаты (тельца Шаумана).

При ФГП преобладают рыхлый коллагеновый фиброз, микросоты, облитерирующий бронхиолит (ОБ), ГМК в просветах альвеол, межальвеолярных перегородках и просветах микросот, легочная артериальная гипертензия (ЛАГ).

Цель исследования – изучить взаимосвязь клинико-рентгено-морфологических признаков при нефиброзном и фиброзном вариантах гиперчувствительного пневмонита при ретроспективном анализе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 175 пациентов, у которых изучены клинические симптомы, функция внешнего дыхания, выполнена КТВР легких, получены открытые (видеоторакоскопические, при малой торакотомии) и трансбронхиальные биопсии. Клинически изучены одышка по шкале mMRC, кашель, отделение мокроты, наличие или отсутствие слабости.

При анализе КТВР обращали внимание на локализацию изменений ткани легкого, наличие симптома МС, РИ, наличие ВЛ, признака head cheese, тракционных бронхоэктазов (БЭ), очаговой диссеминации (ОД).

При изучении функции внешнего дыхания учитывали уровень форсированной жизненной емко-

сти (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 с ($ОФВ_1$), отношение объема форсированного выдоха за 1 с к форсированной жизненной емкости (ОФВ₁/ФЖЕЛ), общую емкость легких (ОЕЛ), остаточный объем легких (ООЛ), диффузионную способность легких (ДС).

Были изучены гистологические изменения в легких, которые были сопоставлены с направительными клиническими диагнозами и заключениями патологоанатомов.

При гистологическом исследовании срезов, окрашенных гематоксилином и эозином, пикрофуксином и фукселином для выявления коллагена и эластических волокон, были изучены следующие изменения: ОБ, перибронхиоларный фиброз с лимфоидной инфильтрацией, организуемая пневмония (ОП), умеренно выраженный фиброз, метаплазия гладких мышечных в фиброзе и межалвеолярных перегородках, неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП), некротические рыхлые гранулемы, микросоты, гигантские многоядерные клетки в про-

светах альвеол, в межалвеолярных перегородках и микросотах, фибробластические фокусы (ФФ) и их локализация, бронхиолоэктазы, тельца Шаумана, гистологические признаки вторичной ЛАГ.

Статистический анализ осуществляли при помощи программы Statistica 10.0 в среде Windows 10. С помощью *W*-критерия Шапиро – Уилка определяли характер выборки, с помощью *U*-критерия Манна – Уитни – достоверность различий выборок с распределением, отличным от нормального, которые считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Корреляционные отношения оценивали с помощью коэффициента Спирмена, для оценки силы связи коэффициентов корреляции использовали шкалу Чеддока.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди направительных клинических диагнозов ГП был диагностирован лишь в 15,5% наблюдений, т.е. уровень ошибок клиницистов составил 84,5%. Весь спектр диагнозов приведен на рис. 1.

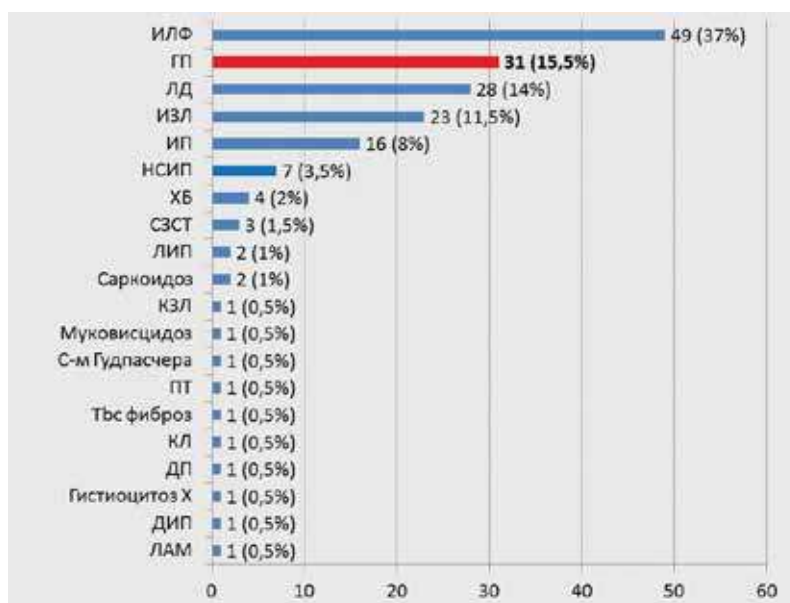


Рис. 1. Направительные клинические диагнозы: ИЛФ – идиопатический легочный фиброз, ЛД – легочная диссеминация, ИП – интерстициальная пневмония, ХБ – хронический бронхит, ЛИП – лимфоидная интерстициальная пневмония, КЗЛ – кистозное заболевание легких, ПТ – посттромботическая болезнь, КЛ – кордароновое легкое, ДП – двусторонняя пневмония, ДИП – десквамативная интерстициальная пневмония, ЛАМ – лимфангиолейомиоматоз

Гистологические диагнозы представлены на рис. 2. Только в 8% наблюдений был диагностирован ГП. Чаще всего больным ставился диагноз фиброзирующего заболевания (идиопатического легочного фиброза). Другими словами, уровень ошибок при гистологическом исследовании достигал 92%. Следует заметить, что в 49,5% гистологическое заключение не предоставлено.

Частота вышеперечисленных клинических симптомов при НФГП и ФГП показана на рис. 3. При ФГП преобладали одышка, кашель, продукция мокроты. Однако показатель одышки по шкале mMRC не носил достоверного характера.

Показатели функции внешнего дыхания представлены на рис. 4. При НФГП преобладали показатели, указывающие на обструкцию бронхиального

дерева, в то же время показатели диффузионной способности легких достоверно отличались при двух вариантах ГП.

Данные по признакам КТВР представлены на рис. 5. При КТВР при ФГП достоверно больше было РИ и чаще встречались БЭ. Соты наблюдали только при ФГП. Остальные показатели отличались при НФГП и ФГП недостоверно. Показано, что при двух вариантах ГП изменения в 42% наблюдений носили диффузный характер, но преобладали поражения нижних долей (47%) в обоих легких. В то же время

поражение верхних долей было обнаружено в 11%, чего практически не встречается при обычной интерстициальной пневмонии (ОИП).

Гистологические изменения ткани легкого при НФГП представлены на рис. 6. Как видно на рис. 6, при этом варианте ГП наиболее часто встречались ОБ, гранулемы и гигантские многоядерные клетки в меньшей степени. Неспецифическая клеточная интерстициальная пневмония и ОП, облитерирующий бронхиолит с ОП были обнаружены в 96,1% наблюдений.

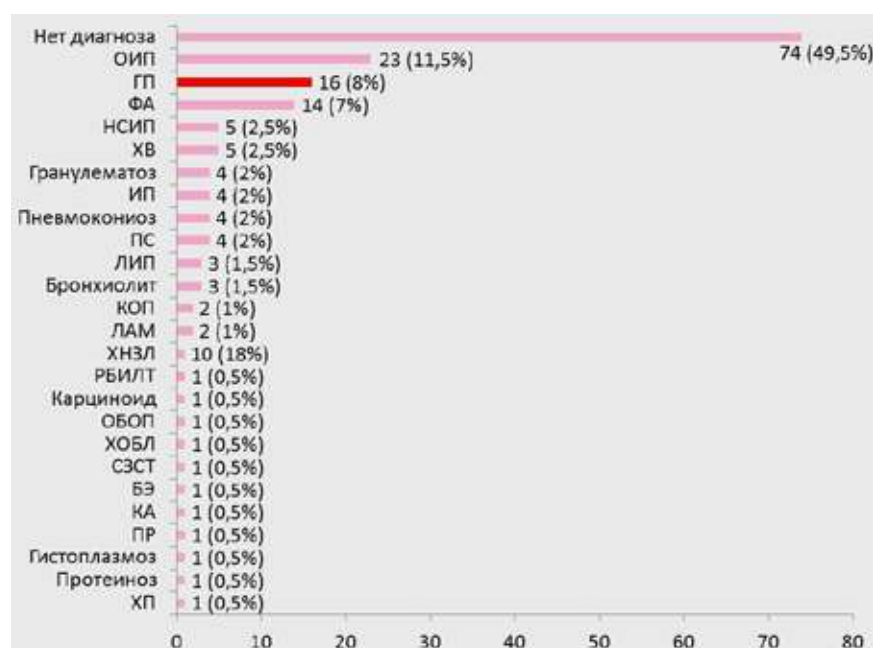


Рис. 2. Направительные морфологические диагнозы при ГП: нет диагноза – в истории болезни не было упоминания о морфологическом заключении по препарату в другом учреждении, ФА – фиброзирующий альвеолит, ХВ – хроническое воспаление, ПС – пневмосклероз, КОП – криптогенная organizing пневмония, ХНЗЛ – хронические неспецифические заболевания легких, РБИЛТ – респираторный бронхиолит с другим интерстициальным легочным заболеванием, ОБОП – облитерирующий бронхиолит с organizing пневмонией, КА – капиллярная аденома, ПР – порок развития легочной ткани, ХП – хроническая пневмония

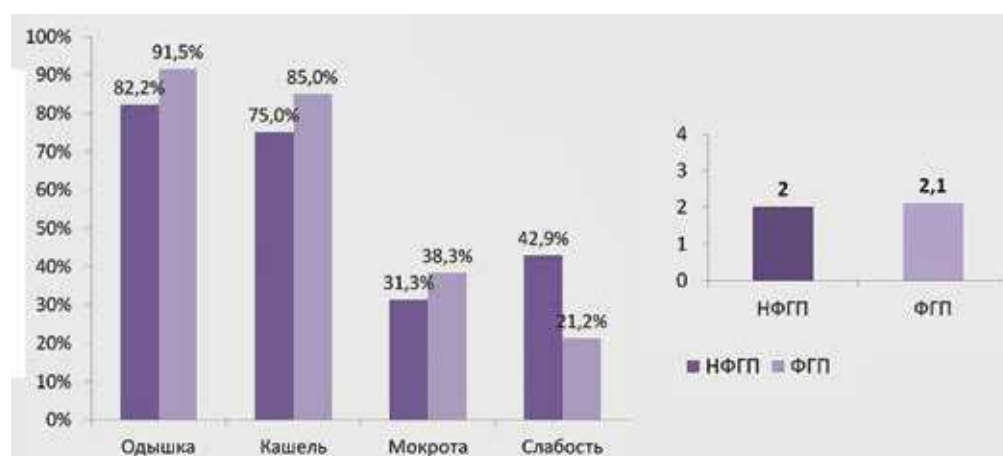


Рис. 3. Частота клинических симптомов при нефиброзном и фиброзном вариантах гиперчувствительного пневмонита

Показатель	ФЖЕЛ, %	ОФВ1, %	ОФВ1/ФЖЕЛ	ОЕЛ, %	ООЛ, %	ДС, %
НФГП	78,37	84,79	91	76,9	103,5	53,32
ФГП	60,5	64,22*	88,19**	70,1	99,22	47,66

Рис. 4. Показатели функции внешнего дыхания

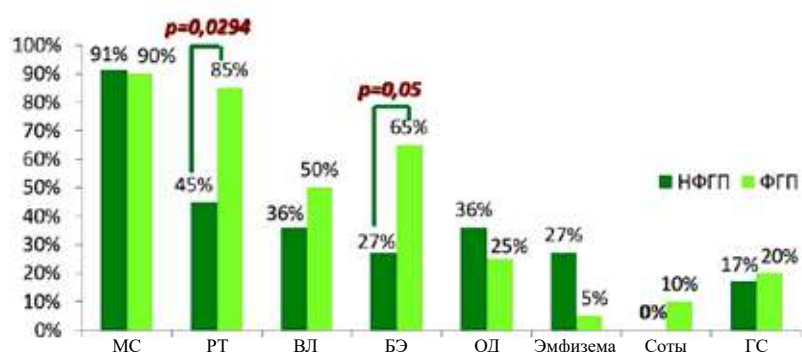


Рис. 5. Признаки изменений ткани легких при КТВР: ГС – головка сыра (head cheese)

Частота гистологических признаков при ФГП представлена на рис. 7. При нефиброзном и фиброзном гиперчувствительном пневмоните при гистоло-

гическом исследовании были выявлены ОБ, чаще в виде «кисетного» бронхиолита (рис. 8, а, b), иногда с ФФ в стенках терминальных бронхиол (рис. 8, с).

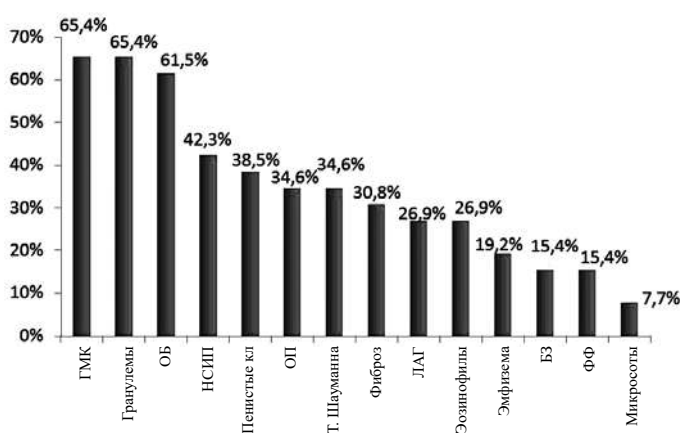


Рис. 6. Частота гистологических признаков при нефиброзном варианте гиперчувствительного пневмонита: БЭ – бронхо- и бронхиолоэктазы

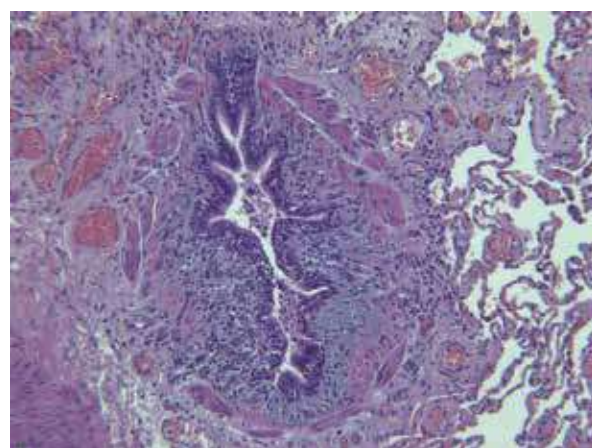
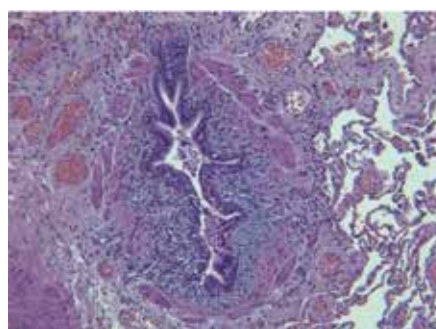
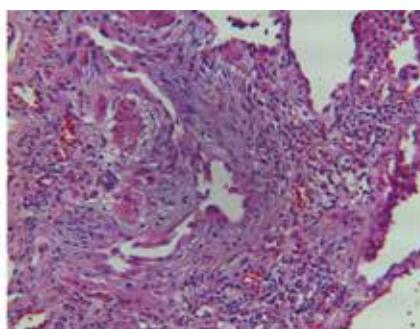


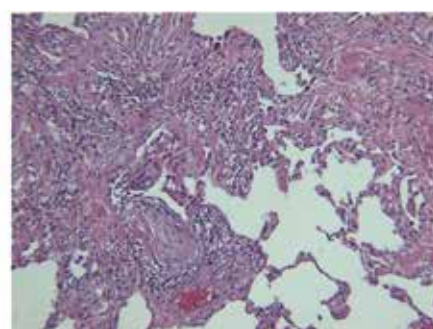
Рис. 7. Частота гистологических признаков при фиброзном варианте гиперчувствительного пневмонита



а



б



с

Рис. 8. Варианты облитерирующего бронхиолита при НФГП и ФГП: а – облитерирующий бронхиолит, б – кисетный бронхиолит, с – ФФ в стенке терминальной бронхиолы с сужением просвета; окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

При НФГП наблюдали гигантские многоядерные клетки в просветах альвеол, полостей и в интерстиции (рис. 9, а), некротические рыхлые гранулемы (рис. 9, с), НСИП (рис. 10). При ФГП также могут встречаться гигантские многоядерные клетки, умеренно выраженный перибронхиоларный интер-

стициальный фиброз с метаплазией гладких мышц (рис. 11), участки мостовидного фиброза (рис. 12), перибронхиоларный фиброз с лимфоидной инфильтрацией, ОП, микросоты, тельца Шаумана, бронхиолоэктазы, гистологические признаки вторичной ЛАГ (рис. 13).

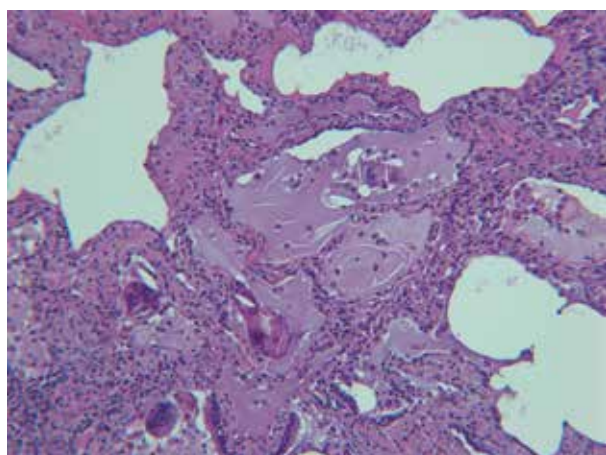
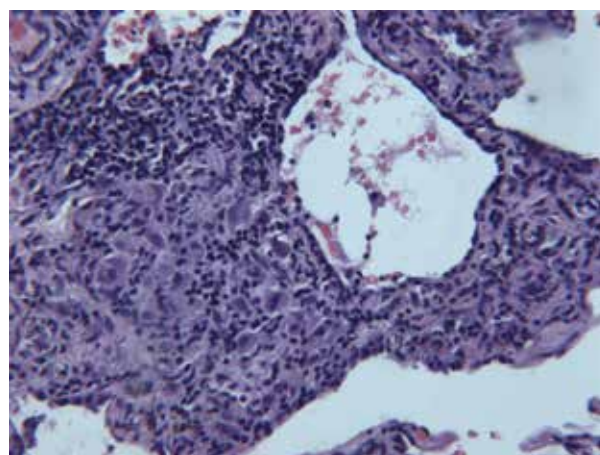
*a**b*

Рис. 9. Нефибрзный вариант гиперчувствительного пневмонита. Гигантские клетки и гранулема при нефибрзном гиперчувствительном пневмоните: *a* – ГМК в просветах альвеол, *b* – перибронхиолярная гранулема; окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

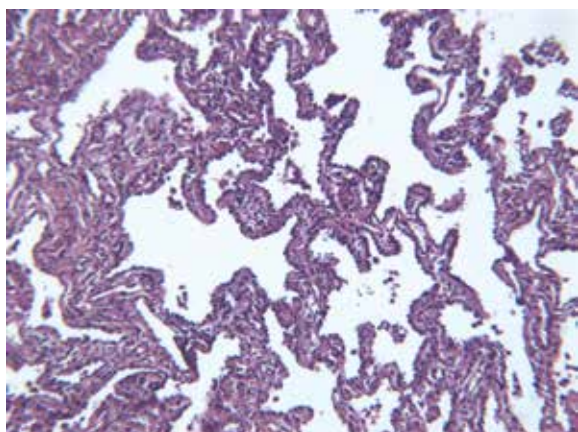


Рис. 10. Клеточная неспецифическая интерстициальная пневмония при НФГП; окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

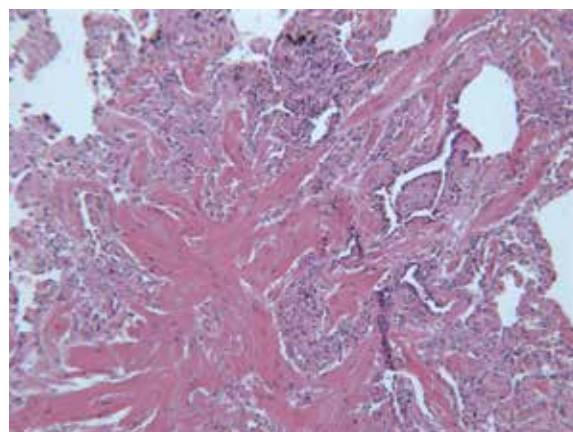


Рис. 11. Фиброзный вариант гиперчувствительного пневмонита. Гладкомышечная метаплазия в зоне перибронхиолярного фиброза; окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

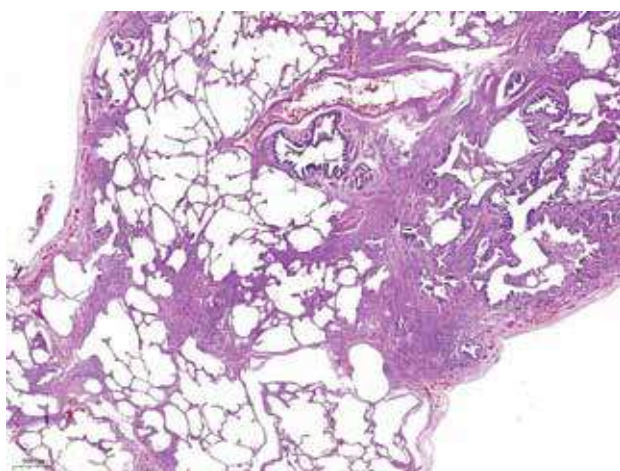


Рис. 12. Фиброзный вариант гиперчувствительного пневмонита. Мостовидный фиброз; окраска гематоксилином и эозином, $\times 20$

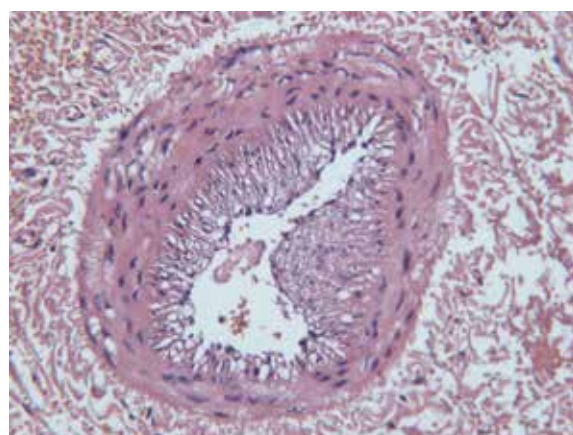


Рис. 13. Вторичная артериальная легочная гипертензия при фиброзном варианте гиперчувствительного пневмонита. Пропликации интимы с сужением просвета ветви легочной артерии; окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

Исходя из проведенного гистологического анализа в сопоставлении с данными компьютерной томографии легких в 16% наблюдений был установлен НФГП, в 62% – ФГП, в 22% – вероятный ГП. Эмфизема легких была обнаружена только у 16 (9%) больных, в одном наблюдении имело место сочетание ФГП с легочным альвеолярным протеинозом. Описанная ранее классическая триада морфологических признаков ГП (гранулемы и (или) ГМК, ОБ, НСИП) при НФГП встречалась в 19,2% наблюдений, при ФГП – в 5,6%.

При проведении корреляционного анализа выявлены достоверные корреляционные связи умеренной силы между: частотой НСИП при гистологическом исследовании и наличием сотового легкого при КТВР ($r = -0,34$), НСИП и симптомом head cheese при КТВР ($r = 0,40$), наличием гранулем и РИ ($r = -0,34$), гранулем и тракционными БЭ ($r = -0,31$), микросот и тракционными БЭ ($r = 0,42$), микросот и ОД ($r = -0,32$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Клинические проявления ГП неспецифичны. Наличие одышки при обоих вариантах ГП по шкале mMRC носила недостоверный характер. Как и в исследованиях G. Raghu и соавт., M. Vasakova и соавт., M. Selman и соавт. [1, 9, 10], одышка, кашель и наличие мокроты встречались чаще при ФГП на 9,3 и 10,7% соответственно, но носили недостоверный характер. В то же время слабость в 2 раза чаще наблюдали при НФГП. При КТВР изменения в легких при двух вариантах ГП наблюдали в верхних, средних и нижних отделах легких в отличие от обычной интерстициальной пневмонии и изменений легких при системных заболеваниях соединительной ткани.

При НФГП чаще наблюдали диссеминацию и эмфизему легких, что согласуется с данным G. Raghu и соавт., B.J. Chong и соавт., S.J. Kligerman и соавт. [1, 11, 13], однако эти изменения не носили достоверного характера. Не отличается от данных G. Raghu и соавт., L.J. Wang и соавт., O.M. Dias и соавт. [1, 12, 14] и то, что наличие ретикулярных изменений, воздушных ловушек, бронхоэктазов достоверно чаще наблюдали при ФГП.

При гистологическом исследовании легких для НФГП были обнаружены бронхиолоцентрическая клеточная интерстициальная пневмония, клеточный хронический бронхиолит, гранулематозное воспаление. Причем гранулемы – обычно небольшие и рыхлые, в виде плохо ограниченных скоплений эпителиоидных и ГМК, которые, как правило, расположены перибронхиоларно. Кроме

того, встречались разрозненные ГМК в просветах альвеол, терминальных и респираторных бронхиол, в просветах микросот, в интерстиции. Эти клетки часто содержали неспецифические цитоплазматические включения, такие как астероидные тельца и (или) кристаллы холестерина, тельца Шаумана. Согласуется с данными G. Raghu и соавт., M. Kitaichi и соавт. [1, 17] и то, что при вероятном НФГП наблюдали описанные выше гистологические признаки при отсутствии гранулем.

При ФГП характерно сочетание нарушения архитектоники легкого за счет центриацинарного и мостового фиброза, фиброзной интерстициальной пневмонии, появления ФФ, как правило, в стенках терминальных бронхиол, перибронхиоларной метаплазии, реже – наличие гранулем. Согласуется с данными G. Raghu и соавт., M. Kitaichi и соавт., S. Chiba и соавт. [1, 17, 18] и то, что при этом фиброз охватывает как субплевральные, так и центриацинарные области. Однако при прогрессировании фиброза при ГП крайне трудно отличить изменения в легких от ОИП.

Согласуется с данными G. Raghu и соавт. [1] и то, что при вероятном ФГП наблюдают те же гистологические признаки, что и при достоверном ФГП, но могут отсутствовать соты, в меньшей степени выражена перибронхиоларная метаплазия, отсутствуют гранулемы, встречаются единичные ГМК.

По нашему мнению, имеющиеся гистологические признаки в консенсусе 2020 г. следует дополнить такими признаками, как рыхлый мозаичный перибронхиоларный фиброз при ФГП, гладкомышечная метаплазия в зонах фиброза, наличие фибробластических фокусов в стенках терминальных бронхиол, в отличие от таких же фокусов в стенках сот при ОИП. При проведенном корреляционном анализе обнаружены достоверные корреляции умеренной силы между показателями КТВР и гистологическими изменениями легких, однако, по нашему мнению, это не позволяет с уверенностью диагностировать ГП. Диагноз ГП преимущественно основан на идентификации воздействия внешнего фактора, КТ-картине легких и гистопатологических признаках. Главная проблема заключается в том, что ни один индивидуальный признак не является достаточным в отдельности и не является обязательным. Это приводит к возможности множественных комбинаций признаков, которые способствуют правильной диагностике ГП, предложенной в консенсусе 2020 г. [1].

Следует учитывать возраст пациентов с интерстициальными заболеваниями легких. Для разных вариантов ГП возраст пациентов, как правило, менее 60 лет, возраст больных с ОИП – старше 60 лет.

ВЫВОДЫ

1. Уровень ошибок в клинической практике при гиперчувствительном пневмоните составляет 84,5%, среди патологоанатомов он достигает 92%.

2. Среди всех вариантов гиперчувствительного пневмонита наиболее часто встречался фиброзный.

3. Ненекротические гранулемы, гигантские клетки в просветах альвеол, микросот и в межальвеолярных перегородках более характерны для нефиброзного гиперчувствительного пневмонита.

4. При фиброзном гиперчувствительном пневмоните мозаичный перибронхиолярный фиброз, гладкомышечная метаплазия в зонах фиброза, наличие фибробластических фокусов в стенках терминальных бронхиол являются отличительными признаками от обычной интерстициальной пневмонии.

5. Классическую триаду наблюдали лишь в 19,2% при нефиброзном и 5,6% при фиброзном гиперчувствительном пневмоните.

6. Диагностика гиперчувствительного пневмонита сложна и должна быть основана на мультидисциплинарном подходе с участием клиницистов (пульмонологов), рентгенологов, специалистов по функциональной диагностике и патологоанатомов. При этом следует обязательно учитывать возраст пациентов и выявлять факторы, вызывающие развитие заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

- Raghu G., Remy-Jardin M., Ryerson C.J., Myers J.L., Kreuter M., Vasakova M. et al. Diagnosis of hypersensitivity pneumonitis in adults. An official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 202 (3): e36–e69. DOI: 10.1164/rccm.202005-2032ST.
- Mikumo H., Yanagihara T., Hamada N., Hashisako M., Ijichi K., Suzuki K. et al. An autopsy case of bird-related chronic hypersensitivity pneumonitis presenting with repeated acute exacerbation. *Respir. Med. Case Rep.* 2018; 24: 92–94. DOI: 10.1016/j.rmcr.2018.04.016.
- Roden A.C., Camus P. Iatrogenic pulmonary lesions. *Semin. Diagn. Pathol.* 2018; 35 (4): 260–271. DOI: 10.1053/j.semdp.2018.03.002.
- Fernández Pérez E.R., Kong A.M., Raimundo K., Koelsch T.L., Kulkarni R., Cole A.L. Epidemiology of Hypersensitivity Pneumonitis among an Insured Population in the United States: A Claims-based Cohort Analysis. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2018; 15 (4): 460–469. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201704-288OC.
- Morell F., Villar A., Ojanguren I., Muñoz X., Cruz M.J., Sansano I. et al. Hypersensitivity pneumonitis and (idiopathic) pulmonary fibrosis due to feather duvets and pillows. *Arch. Bronconeumol.* 2021; 57 (2): 87–93. DOI: 10.1016/j.arbres.2019.12.003.
- Dhooria S., Agarwal R., Sehgal I.S., Prasad K.T., Garg M., Bal A. et al. Spectrum of interstitial lung diseases at a tertiary center in a developing country: A study of 803 subjects. *PLoS One.* 2018; 13 (2): e0191938. DOI: 10.1371/journal.pone.0191938.
- Johansson E., Boivin G.P., Yadav J.S. Early immunopathological events in acute model of mycobacterial hypersensitivity pneumonitis in mice. *J. Immunotoxicol.* 2017; 14 (1): 77–88. DOI: 10.1080/1547691X.2016.1273284.
- Salisbury M.L., Myers J.L., Belloli E.A., Kazerooni E.A., Martinez F.J., Flaherty K.R. Diagnosis and treatment of fibrotic hypersensitivity pneumonia. Where we stand and where we need to go. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 196 (6): 690–699. DOI: 10.1164/rccm.201608-1675PP.
- Vasakova M., Morell F., Walsh S., Leslie K., Raghu G. Hypersensitivity pneumonitis: perspectives in diagnosis and management. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 196 (6): 680–689. DOI: 10.1164/rccm.201611-2201PP.
- Selman M., Pardo A., King T.E. Jr. Hypersensitivity pneumonitis: insights in diagnosis and pathobiology. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186 (4): 314–324. DOI: 10.1164/rccm.201203-0513CI.
- Chong B.J., Kanne J.P., Chung J.H. Headcheese sign. *J. Thorac. Imaging.* 2014; 29 (1): W13. DOI: 10.1097/RTI.0000000000000067.
- Wang L.J., Cai H.R., Xiao Y.L., Wang Y., Cao M.S. Clinical characteristics and outcomes of hypersensitivity pneumonitis: a population-based study in China. *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2019; 132 (11): 1283–1292. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000256.
- Kligerman S.J., Henry T., Lin C.T., Franks T.J., Galvin J.R. Mosaic attenuation: etiology, methods of differentiation, and pitfalls. *Radiographics.* 2015; 35 (5): 1360–1380. DOI: 10.1148/rg.2015140308.
- Dias O.M., Baldi B.G., Pennati F., Aliverti A., Chate R.C., Sawamura M.V.Y. et al. Computed tomography in hypersensitivity pneumonitis: main findings, differential diagnosis and pitfalls. *Expert. Rev. Respir. Med.* 2018; 12 (1): 5–13. DOI: 10.1080/17476348.2018.1395282.
- Myers J.L. Hypersensitivity pneumonia: the role of lung biopsy in diagnosis and management. *Mod. Pathol.* 2012; 25 (1): S58–67. DOI: 10.1038/modpathol.2011.152.
- Mooney J.J., Koth L.L. Surgical lung biopsy over bronchoalveolar lavage in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 189 (3): 371–372. DOI: 10.1164/rccm.201309-1736LE.
- Kitaichi M., Shimizu S., Tamaya M., Takaki M., Inoue Y. Pathology of hypersensitivity pneumonitis. In: Sharma O.P., (ed.). Clinical focus series, hypersensitivity pneumonitis. New Delhi, India: Jaypee Brothers Medical Publishers, 2013: 22–32. DOI: 10.5005/jp/books/12031_3.
- Chiba S., Tsuchiya K., Akashi T., Ishizuka M., Okamoto T., Furusawa H. et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis with a usual interstitial pneumonia-like pattern: correlation between histopathologic and clinical findings. *Chest.* 2016; 149 (6): 1473–1481. DOI: 10.1016/j.chest.2015.12.030.

Вклад авторов

Черняев А.Л., Самсонова М.В., Авдеев С.Н., Трушенко Н.В. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи. Кусраева Э.В. – анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи. Туманова Е.Л. – проверка критически важного интеллектуального содержания.

Сведения об авторах

Черняев Андрей Львович, д-р мед. наук, профессор, зав. отделом фундаментальной пульмонологии, НИИ институт пульмонологии; вед. науч. сотрудник, НИИМЧ им. А.П. Авцына, г. Москва. ORCID 0000-0002-0158-7056.

Кусраева Элина Валерьевна, ординатор, кафедра патологической анатомии и клинической патологической анатомии педиатрического факультета, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва. ORCID 0000-0002-1179-6070.

Самсонова Мария Викторовна, д-р мед. наук, зав. лабораторией патологической анатомии, НИИ пульмонологии; ст. науч. сотрудник, Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы, г. Москва. ORCID 0000-0001-8170-1260.

Авдеев Сергей Николаевич, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, зав. клиническим отделом, НИИ пульмонологии, г. Москва. ORCID 0000-0002-5999-2150.

Трушенко Наталья Владимировна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра пульмонологии, Сеченовский университет; научный сотрудник НИИ пульмонологии, г. Москва. ORCID 0000-0002-0685-4133.

Туманова Елена Леонидовна, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патологической анатомии и клинической патологической анатомии педиатрического факультета, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва. ORCID 0000-0003-1149-4061.

(✉) **Кусраева Элина Валерьевна**, e-mail: elina.kusraeva@yandex.ru

Поступила в редакцию 20.04.2021

Подписана в печать 10.09.2021

«Кинурениновый переключатель» и ожирение

**Шестопапов А.В.^{1,2}, Шатова О.П.², Карбышев М.С.², Гапонов А.М.¹, Москалева Н.Е.³,
Апполонова С.А.³, Тутельян А.В.⁴, Макаров В.В.⁵, Юдин С.М.⁵, Румянцев С.А.²**

¹ Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) Детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева

Россия, 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, 1

² Российский национальный исследовательский медицинский университет (РНИМУ) им. Н.И. Пирогова
Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)

Россия, 119991, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 2/4

⁴ Центральный научно-исследовательский институт (НИИ) эпидемиологии Роспотребнадзора Российской Федерации (РФ)

Россия, 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 3а

⁵ Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью
Россия, 119121, г. Москва, ул. Погодинская, 10/1

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучить содержание метаболитов бактериального и эукариотического происхождения индольного, кинуренинового и серотонинового путей обмена триптофана у пациентов с ожирением.

Материалы и методы. Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием изучили концентрации сывороточных метаболитов: кинуренина, кинуреновой кислоты, антралиновой кислоты, ксантуреновой кислоты, хинолиновой кислоты, 5-гидроксииндол-3-ацетата, триптамина, серотонина, индол-3-лактата, индол-3-ацетата, индол-3-бутирата, индол-3-карбоксальдегида, индол-3-акрилата, индол-3-пропионата у пациентов с ожирением в сравнении с группой здоровых добровольцев.

Результаты. Установлено, что у пациентов с ожирением в сыворотке крови статистически значимо повышен уровень метаболитов триптофанового обмена микробиотического и эукариотического происхождения. Концентрация кинуренина в сыворотке крови у больных с ожирением составляла $2\,413 \pm 855$ нмоль/л, тогда как у здоровых добровольцев такой же возрастной группы – $2\,122 \pm 863$ нмоль/л. Также у пациентов с ожирением в сыворотке крови были повышены две кислоты, которые образуются в результате метаболизма кинуренина – кинуреновая и хинолиновая. Концентрация кинуреновой кислоты в сыворотке крови у пациентов с ожирением составляла $21,1 \pm 9,26$ нмоль/л, а у здоровых $16,8 \pm 8,37$ нмоль/л соответственно. Тогда как концентрация хинолиновой кислоты в сыворотке крови при ожирении – $73,1 \pm 54,4$ нмоль/л, а у здоровых добровольцев – $56,8 \pm 34,1$ нмоль/л. В норме концентрация хинолиновой кислоты в 3,4 раза выше, чем концентрация кинуреновой кислоты, а при ожирении происходит сопоставимое их повышение.

Из производных индола, которые имеют преимущественно микробиотическое происхождение, в сыворотке крови пациентов с ожирением статистически значимо повышена концентрация индол-3-лактата, индол-3-бутирата и индол-3-ацетата. У пациентов с ожирением концентрация в сыворотке крови метаболита серотонина – 5-гидроксииндол-3-ацетата – была повышена и составляла $74,6 \pm 75,8$ нмоль/л (у здоровых добровольцев – $59,4 \pm 36,6$ нмоль/л); индол-3-лактата – 523 ± 251 нмоль/л (у здоровых добровольцев

433 ± 208 нмоль/л); индол-3-ацетата – 1 633 ± 1166 нмоль/л (у здоровых добровольцев 1 186 ± 826 нмоль/л); индол-3-бутирата – 4,61 ± 3,31 нмоль/л (у здоровых добровольцев 3,85 ± 2,51 нмоль/л).

Заключение. При ожирении происходит интенсификация утилизации триптофана как микробиотической популяцией кишечника, так и макроорганизмом. Установлено, что больные с ожирением имеют более высокие концентрации кинуренина, хинолиновой и кинуреновой кислот, индол-3-ацетата, индол-3-лактата, индол-3-бутирата и 5-гидроксииндол-3-ацетата. Видимо, на фоне гиперпродукции провоспалительных цитокинов адипоцитами у пациентов с ожирением срабатывает «кинурениновый переключатель», что и обеспечивает гиперпродукцию метаболитов триптофанового обмена, которые вовлечены в иммунологическую функцию макроорганизма.

Ключевые слова: микробиота, триптофан, ожирение, кинуренины, индолы, метаболический синдром.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках договора № 0373100122119000041 по проекту «Создание банка биообразцов сыворотки крови и фекалий от здоровых доноров и пациентов с ожирением, метаболическим синдромом, сахарным диабетом II типа, нарушением мукозального барьера желудочно-кишечного тракта с целью выявления кандидатных видонеспецифических медиаторов систем quorum sensing микробиоты человека, модулирующих эндокринную и метаболическую функцию жировой ткани».

Соответствие принципам этики. Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие. Исследование одобрено локальным этическим комитетом РНИМУ им. Н.И. Пирогова (протокол № от 86 от 26.06.2019).

Для цитирования: Шестопапов А.В., Шатова О.П., Карбышев М.С., Гапонов А.М., Москалева Н.Е., Апполонова С.А., Тутельян А.В., Макаров В.В., Юдин С.М., Румянцев С.А. «Кинурениновый переключатель» и ожирение. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (4): 103–111. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-103-111>.

“Kynurenine switch” and obesity

Shestopalov A.V.^{1,2}, Shatova O.P.², Karbyshev M.S.², Gaponov A.M.¹, Moskaleva N.E.³, Appolonova S.A.³, Tutelyan A.V.⁴, Makarov V.V.⁵, Yudin S.M.⁵, Roumiantsev S.A.²

¹ Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology
1, Samory Mashela Str., Moscow, 117997, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University
1, Ostrovityanova Str., Moscow, 117997, Russian Federation

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
2/4 Bolshaya Pirogovskaya Str., Moscow, 119991, Russian Federation

⁴ Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-being
3A, Novogireevskaya Str., Moscow, 111123, Russian Federation

⁵ Center for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks
10/1, Pogodinskaya Str., Moscow, 119121, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To assess the concentrations of bacterial and eukaryotic metabolites mainly involved in indole, kynurenine, and serotonin pathways of tryptophan metabolism in a cohort of patients with obesity.

Materials and methods. Using high-performance liquid chromatography with mass spectrometric detection, the concentrations of several serum metabolites, such as kynurenine, kynurenic acid, anthranilic acid, xanthurenic acid, quinolinic acid, 5-hydroxyindole-3-acetate, tryptamine, serotonin, indole-3-lactate, indole-3-acetate, indole-3-butyrate, indole-3-carboxaldehyde, indole-3-acrylate, and indole-3-propionate, were analyzed in a cohort of obese patients compared with healthy volunteers.

Results. It was found that serum levels of tryptophan metabolites of microbial and eukaryotic origin were significantly increased in obese patients. Therefore, the concentration of kynurenine in the blood serum in obese patients was $2,413 \pm 855$ nmol / l, while in healthy volunteers of the same age group, the level of kynurenine in the blood serum was $2,122 \pm 863$ nmol / l. In obese patients, two acids formed due to kynurenine metabolism; the concentrations of kynurenic and quinolinic acids were increased in the blood serum. The concentration of kynurenic acid in the blood serum in obese patients was 21.1 ± 9.26 nmol / l, and in healthy patients, it was 16.8 ± 8.37 nmol / l. At the same time, the level of quinolinic acid in the blood serum in obese patients was 73.1 ± 54.4 nmol / l and in healthy volunteers – 56.8 ± 34.1 nmol / l. Normally, the level of quinolinic acid is 3.4 times higher than the concentration of kynurenic acid, and in case of obesity, there is a comparable increase in these acids in the blood serum.

From indole derivatives, mainly of microbial origin, the concentrations of indole-3-lactate, indole-3-butyrate, and indole-3-acetate were significantly increased in the blood serum of obese patients. In obese patients, the serum concentration of 5-hydroxyindole-3-acetate was elevated to 74.6 ± 75.8 nmol / l (in healthy volunteers – 59.4 ± 36.6 nmol / l); indole-3-lactate – to 523 ± 251 nmol / l (in healthy volunteers – 433 ± 208 nmol / l); indole-3-acetate – to $1,633 \pm 1,166$ nmol / l (in healthy volunteers – $1,186 \pm 826$ nmol / l); and indole-3-butyrate – to 4.61 ± 3.31 nmol / l (in healthy volunteers – 3.85 ± 2.51 nmol / l).

Conclusion. In case of obesity, the utilization of tryptophan was intensified by both the microbiota population and the macroorganism. It was found that obese patients had higher concentrations of kynurenine, quinolinic and kynurenic acids, indole-3-acetate, indole-3-lactate, indole-3-butyrate, and 5-hydroxyindole-3-acetate. Apparently, against the background of increased production of proinflammatory cytokines by adipocytes in obese patients, the “kynurenine switch” was activated which contributed to subsequent overproduction of tryptophan metabolites involved in the immune function of the macroorganism.

Key words: microbiota, tryptophan, obesity, kynurenines, indoles, metabolic syndrome.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was carried out under the agreement No.0373100122119000041 within the project “Creation of a bank of blood serum and fecal samples from healthy donors and patients with obesity, metabolic syndrome, type II diabetes mellitus, and breach in the gastrointestinal mucosal barrier to identify candidate species-nonspecific mediators of the human microbiota quorum sensing systems that modulate the endocrine and metabolic function of adipose tissue”.

Conformity with the principles of ethics. All participants signed an informed consent to take part in the study. The study was approved by the local Ethics Committee at Pirogov Russian National Research Medical University (Protocol No. 186 of 26.06.2019).

For citation: Shestopalov A.V., Shatova O.P., Karbyshev M.S., Gaponov A.M., Moskaleva N.E., Appolonova S.A., Tutelyan A.V., Makarov V.V., Yudin S.M., Roumiantsev S.A. “Kynurenine switch” and obesity. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (4): 103–111. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-103-111>.

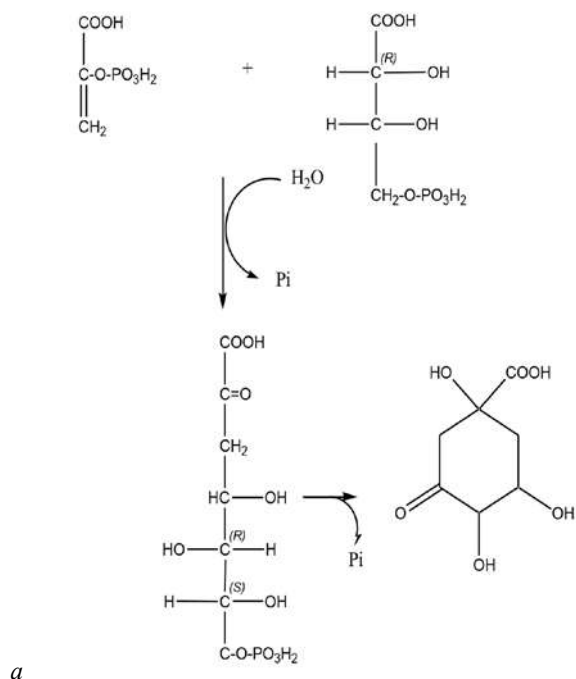
ВВЕДЕНИЕ

Триптофан – незаменимая аминокислота для организма человека [1]. Однако микробиота кишечника имеет ферментативную систему шикиматного пути синтеза триптофана и может обеспечить макроорганизм как аминокислотой, так и ее производными. В числе этих метаболитов – производные кинуренинового, индольного и серотонинового путей обмена триптофана [2]. Синтез ароматических аминокислот возможен в микробиотической популяции благодаря наличию универсальных метаболических путей – гликолиза и пентозо-фосфатного цикла (ПФЦ). Так, гликолиз является источником фосфоенолпирувата (ФЕП), тогда как ПФЦ – это донор эритрозо-4-фосфата для шикиматного пути синтеза триптофана и антраниловой кислоты (рис. 1, а, b).

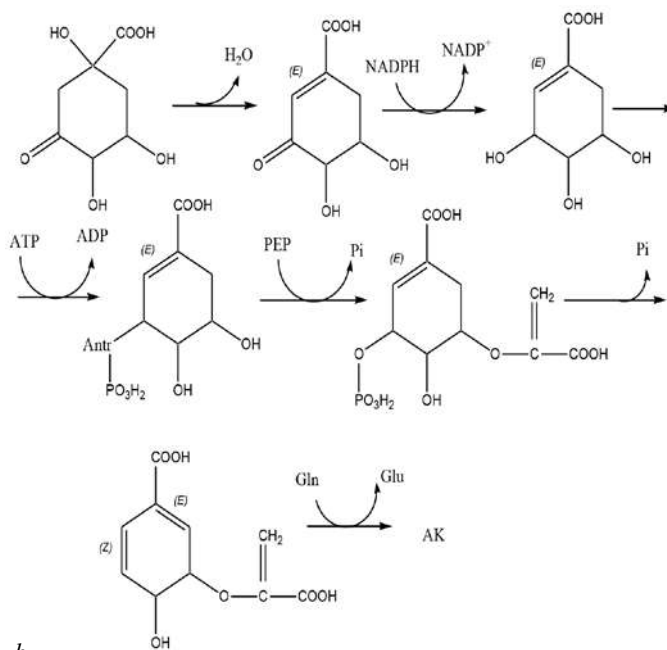
Доминирующий механизм утилизации триптофана для эукариот – это кинуреновый путь превращения. Более 90% из не затраченного на биосинтез белка триптофана превращается в метаболиты кинуренинового пути [2]. Они играют антиоксидантную роль в организме, участвуют в регуляции иммунных реакций, являются токсинами, выполняют противовоспалительную функцию, выполняют роль сигнальных молекул в молекулярном диалоге макроорганизма и микробиома и т.д. [2]. К примеру, антраниловая кислота (антранилат) является важным звеном в метаболическом сопряжении микробиома и макроорганизма: имеет смешанное происхождение, является предшественником в синтезе хинолиновой кислоты и, соответственно, НАД⁺, а также участвует в образовании хинолиновых регуляторов quorum sensing (QS) микробиоты [3]. Пока нет све-

дений о роли микробиотических ферментов в синтезе непосредственно хинолиновой кислоты и НАД⁺ из триптофана [4]. Однако и хинолиновая кислота и НАД⁺ не являются видоспецифичными метаболитами и их синтез происходит как в эукариотах, так и в прокариотах.

Важно отметить, что хинолиновая кислота в эукариотах образуется из триптофана, тогда как в прокариотах ее образование идет из аспарагиновой кислоты [5].



a



b

Рис. 1. Шикиматно-хоризматный путь: *a* – на первом этапе синтезируется 3-дегидрохиннат: ФЕП и эритрозо-4-фосфат, превращаются в дезокси-d-арабино-гепт-2-улозонат-7-фосфат (ДАГФ) при участии ДАГФ-синтазы, а затем ДАГФ превращается в 3-дегидрохиннат (3-ДХ) при участии 3-ДХ-синтазы; *b* – на втором этапе 3-ДХ в реакции дегидратации превращается в 3-дегидрошикимат, а затем происходит восстановление до шикимата, с последующей реакцией фосфорилирования до шикимата-3-фосфата. При взаимодействии с ФЕП (РЕР) шикимат-3-фосфат превращается в енолпируват-шикимат-3-фосфат специфической синтазой, а затем после дефосфорилирования становится хоризматом, который при взаимодействии с глутамином (Gln) превращается в антралиловую кислоту (АК)

Показано, что после нагрузки триптофаном или после иммунной стимуляции гепатоциты, которые конститутивно ответственны за синтез НАД⁺, транзитивно накапливают хинолиновую кислоту. Тогда как клетки иммунной системы, в том числе макрофаги, дендритные клетки, клетки Лангерганса, клетки Купфера и другие, генерируют высокие, устойчивые уровни внутриклеточной хинолиновой кислоты в ответ на различные иммунные стимуляторы. Данное событие вовлечено в регуляцию подвижности иммунных клеток, так как индуцирует в них синтез белков цитоскелета [8]. Важно отметить, что в печени весь триптофан, который не был вовлечен в синтез белка, превращается в НАД⁺ или подвергается окислению до CO₂ и H₂O, а при иммунной стимуляции в ткани

Хинолиновая кислота является нейро- и глиотоксичной и повышается у животных с рассеянным склерозом в тканях мозга и сыворотке крови [6]. Хинолиновая кислота является антагонистом ионотропного рецептора глутамата, селективно связывающего N-метил-D-аспартат, тогда как кинуреновая кислота – агонистом глутаматергических и холинергических рецепторов и обладает антиоксидантными свойствами [7]. Следовательно, кинуреновая кислота будет оказывать нейропротекторное действие.

легких происходит активация индоламин-2,3-диоксигеназы (И-2,3-ДО), что способствует срабатыванию «кинуренинового переключателя» и системный кинуренин начинают активно поглощать иммуннокомпетентные клетки с целью гиперпродукции НАД⁺ [8].

Внутриклеточные уровни хинолиновой кислоты резко увеличиваются в ответ на иммунную стимуляцию липополисахаридом в макрофагах, микроглии, дендритных клетках и других клетках иммунной системы [8]. Дальнейшая судьба хинолиновой кислоты зависит от активности фермента хинолинат фосфорибозилтрансферазы (ХФРТ), который катализирует образование мононуклеотида никотиновой кислоты из хинолиновой кислоты и 5-фосфорибозил-1-пиррофосфата (рис. 2).



Рис. 2. Биологическая роль NAD^+ в иммунокомпетентных клетках

Известно, что воспалительная реакция требует более высоких уровней NAD^+ в иммунокомпетентных клетках. Так, NAD^+ выполняет многочисленные функции (см. рис. 2): участие в «респираторном взрыве», реакции полимеризации поли-АДФ-рибозы (которая участвует в репарации ДНК), регуляции активности NAD^+ -зависимых деацетилаз (сиртуинов) и NAD^+ -зависимых гидролаз, в том числе CD38, CD157, цАДФ-рибозо-гидролазы. Последняя экспрессируется на многих иммунных клетках, включая CD4^+ , CD8^+ , В-лимфоциты и натуральные киллеры, CD157 – АДФ-рибозил циклаза 2 экспрессируется пре-В-лимфоцитами [8].

Показано, что ожирение является системным воспалительным заболеванием, при котором отмечается гиперэкспрессия И-2,3-ДО как в белой жировой ткани, так и в печени, индуцируемая провоспалительными адипоцитарными цитокинами [9]. В ответ на активацию регуляторного фермента кинуренинового пути интенсифицируется и весь кинурениновый путь обмена триптофана. Интересно, что активация И-2,3-ДО в кишечнике приводит к повышению концентрации кинуренина, который обладает антимикробным действием [2], и таким образом воздействует на микробиотическую популяцию в кишечнике.

Возможно, что при ожирении интенсификация шикиматного пути в кишечнике сопровождается избыточным образованием триптофана, который может быть метаболизирован различными микробиотическими популяциями в производные индола. При этом следует отметить, что индол-3-лактат регулирует кинурениновый путь превращения триптофана в клетках макроорганизма [10], а индол-3-ацетат (и триптамин) является агонистом арил-гидрокарбоновых рецепторов [11].

Поэтому целью нашего исследования было изучение концентрации метаболитов кинуренинового и индольного путей обмена триптофана в сыворотке крови у пациентов с ожирением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 266 пациентов, средний возраст которых составил $39,9 \pm 4,2$ лет. Сформированы две клинические группы. Группа 1 ($n = 138$) – контрольная группа здоровых добровольцев, не имеющих ожирения и (или) метаболического синдрома со средним индексом массы тела (ИМТ) $22,7 \text{ кг/м}^2$ и объемом талии (ОТ) 79,8 см. Группа 2 ($n = 128$) – группа наблюдения с ожирением и (или) метаболическим синдромом со средним ИМТ $32,96 \text{ кг/м}^2$ и ОТ 108,98 см.

От всех участников исследования были получены образцы цельной крови, сыворотки крови согласно протоколу исследования. Транспортировка и хранение образцов осуществляются с соблюдением холодной цепи при температуре не выше -40°C .

Количественный анализ метаболитов обмена триптофана в сыворотке крови проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС). Анализ проводили при помощи жидкостного хроматографа Agilent 1200 (Agilent Inc., США) с системой автоматического ввода образцов, термостатом колонки и дегазатором. Хроматографическое разделение проводили с использованием аналитической колонки Discovery PFP HS F5 ($2,1 \times 150 \text{ мм}$; 3 мкм). Состав подвижной фазы: фаза А – 0,1%-й раствор муравьиной кислоты в воде дионизированной; фаза В – 100%-й ацетонитрил для хроматографии. Градиент подвижной фазы 1–10% в течение 4 мин, далее до 90% к 9-й мин анализа. Скорость потока подвижной фазы 0,40 мл/мин.

Для детектирования использован масс-спектрометрический детектор на основе тройного квадруполя Agilent 6460 (Agilent Inc., США), MRM и ионизацией. Характеристические для каждого соединения родительские и дочерные ионы для режима MRM, а также параметры ионизации и диссоциации оптимизированы с использованием стандартов исследуемых метаболитов. Полученный сигнал обрабатывали при помощи программного обеспечения Masshunter (Agilent Inc., США).

Расчет концентраций метаболитов проводили методом внутреннего стандарта (2-гидроксиникотиновая кислота). Стандарты определяемых соединений готовили с использованием искусственной матрицы, содержащей бычий сывороточный альбумин и хлорид натрия. В матрицу добавляли исследуемые

метаболиты и проводили подготовку согласно методике анализа.

Для подготовки пробы сыворотки крови к 100 мкл сыворотки добавляли внутренний стандарт (2-гидроксиникотиновую кислоту), осаждали белки ацетонитрилом, супернатант упаривали и перерабатывали в 10%-м метаноле в воде с аскорбиновой кислотой для предотвращения окисления анализов. Для подготовки пробы кала ее лиофилизировали до сухого остатка, далее навеску около 5 мг экстрагировали 50%-м метанолом в воде с добавлением внутреннего стандарта и аскорбиновой кислоты. После центрифугирования образец анализировали методом ВЭЖХ-МС/МС.

Методика была валидирована по показателям селективности, линейности, точности, воспроизводимости, матричному эффекту и стабильности аналита. Валидация проводилась в соответствии с руководством по валидации биоаналитических методов FDA.

Статистический анализ результатов исследования проводили с использованием пакета программы Stastica 12.0 (StatSoft Inc., США). Данные приведены в виде средней величины и стандартного отклонения $M \pm \sigma$. Статистическую значимость различий средних величин независимых выборок оценивали с помощью параметрического анализа после проверки распределения данных на нормальность. Оценка на нормальность распределения признаков в группах проводилась при помощи критерия Шапиро – Уилка. Для сравнительного анализа независимых выборок использовали критерий Манна – Уитни и зависимых – критерий Вилкоксона. Статистически значимое различие принимали $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе содержания в сыворотке крови метаболитов кинуренинового и индольного путей в контрольной группе исследуемых пациентов нами установлено, что при ожирении статистически значимо повышаются концентрации хинолиновой кислоты, кинуреновой кислоты, кинуренина, 5-гидросиндол-3-ацетата, индол-3-лактата, индол-3-ацетата и индол-3-бутирата (таблица).

Таблица

Содержание в сыворотке крови метаболитов триптофанового обмена, нмоль/л, $M \pm \sigma$		
Показатель	Контрольная группа, $n = 138$	Группа наблюдения, $n = 128$
Хинолиновая кислота	$56,8 \pm 34,1$	$73,1 \pm 54,4^*$
Кинуренин	$2\,122 \pm 863$	$2\,413 \pm 855^{**}$
5-гидросиндол-3-ацетат	$59,4 \pm 36,6$	$74,6 \pm 75,8^*$
Кинуреновая кислота	$16,8 \pm 8,37$	$21,1 \pm 9,26^*$

Окончание табл.

Показатель	Контрольная группа, $n = 138$	Группа наблюдения, $n = 128$
Индол-3-лактат	433 ± 208	$523 \pm 251^{**}$
Индол-3-ацетат	$1\,186 \pm 826$	$1\,633 \pm 1\,166^*$
Индол-3-бутират	$3,85 \pm 2,51$	$4,61 \pm 3,31^*$
Серотонин	809 ± 356	782 ± 434
Антрилиловая кислота	$33,3 \pm 20,7$	$37,5 \pm 20,9$
Ксантуреновая кислота	$4,31 \pm 3,11$	$4,18 \pm 2,91$
Триптамин	$0,818 \pm 0,541$	$0,731 \pm 0,314$
Индол-3-карбоксальдегид	$40,4 \pm 19,3$	$44,3 \pm 25,7$
Индол-3-акрилат	$5,01 \pm 14,6$	$4,29 \pm 15,7$
Индол-3-пропионат	650 ± 845	753 ± 736

* различия статистически значимы относительно контрольной группы при $p < 0,01$; ** различия статистически значимы относительно контрольной группы добровольцев при $p < 0,05$.

Нами не установлено статистически значимых различий сывороточной концентрации следующих метаболитов триптофанового обмена: антрилиловой и ксантуреновой кислот, триптамина, индол-3-карбоксальдегида, индол-3-акрилата, индол-3-пропионата между здоровыми добровольцами и пациентами с ожирением (см. таблицу).

Многими исследовательскими группами продемонстрировано увеличение концентрации кинуренина в сыворотке крови при ожирении [4]. Однако в нашем исследовании показанное статистически значимое повышение кинуренина в сыворотке крови не столь значимое в процентном соотношении, тогда как мы установили в большей степени увеличение концентрации хинолиновой и кинуреновой кислот у больных с ожирением.

Также нами показано, что из всех метаболитов кинуренинового пути в сыворотке крови в обеих группах наблюдения концентрация кинуренина была значимо выше в сравнении с другими метаболитами кинуренинового пути. Это наблюдение, на наш взгляд, закономерно, так как кинуренин – основной катаболит триптофана для макроорганизма. Однако кинуренин имеет смешанное происхождение, и остается непонятным, какая доля (%) сывороточного кинуренина всасывается из кишечника, образуется в других органах макроорганизма в норме и при ожирении.

Известно обеднение таксонов микробиотического сообщества кишечника при ожирении [12]. Также наблюдается гиперпродукция адипоцитами различных провоспалительных цитокинов [13], сопровождающаяся повышением концентрации кинуренина в сыворотке крови и, как следствие, хинолиновой кислоты. Видимо, повышенная концентрация хинолиновой кислоты в сыворотке крови отражает происходящее в клетках макроорганизма. Выше обсуж-

далось значение «кинуруенинового переключателя» и защитной роли НАД⁺, но существует скорость-лимитирующая реакция в синтезе НАД⁺ – ХФРТ [8]. Видимо, гиперпродукция хинолиновой кислоты у больных с ожирением связана с невысокой активностью данного фермента, в том числе и в иммунокомпетентных клетках.

Утилизация избытка кинуруенина при ожирении идет и по пути превращения его в кинуруеновую кислоту, о чем свидетельствуют и полученные нами данные о статистически значимом повышении уровня кинуруеновой кислоты у пациентов с ожирением. Этот метаболит выполняет антиоксидантную роль, и, видимо, является функциональным антагонистом хинолиновой кислоты не только в нервной ткани. Возможно, именно поэтому увеличение сывороточной концентрации хинолиновой кислоты сопоставимо с повышением сывороточного показателя кинуруеновой кислоты у пациентов с ожирением.

Установлено выраженное статистически значимое увеличение уровня индол-3-ацетата в сыворотке крови у пациентов группы наблюдения. Данный метаболит триптофана является преимущественно бактериального происхождения. При этом следует отметить, что сам индол подавляет образование *Pseudomonas* хинолонового сигнала (PQS) в кишечнике [14], предшественником которого является антраниловая кислота.

Показано, что индол-3-ацетат – это метаболит сопряжения индольного и кинуруенинового путей обмена триптофана, он может быть образован и в эукариотических клетках из антраниловой кислоты. Данный метаболит является лигандом арилгидрокарбоновых рецепторов и выполняет регуляторную функцию в организме человека, участвуя в иммунной функции [15]. Также агонистом арилгидрокарбоновых рецепторов является и индол-3-лактат [16]. Известно, что индол-3-лактат снижает ответ на интерлейкин-8 после стимуляции интерлейкином-1 [17]. У пациентов с ожирением повышение индол-3-лактата является микробиотической метаболической компенсацией с целью снижения продукции провоспалительных цитокинов. В дальнейших исследованиях необходимо проанализировать взаимосвязь концентрации провоспалительных цитокинов и индол-3-лактата у больных с ожирением.

Индол-3-бутират, как и индол-3-лактат, является метаболитом бактериального происхождения и пока нет работ, которые бы показали эукариотическое происхождение данных метаболитов индольного пути обмена триптофана. Участие индол-3-бутирата в патогенезе ожирения еще предстоит изучить, пока нет исследований, которые бы продемонстрировали

роль данного метаболита триптофана. Нами установлено, что у пациентов с ожирением концентрация индол-3-бутирата в сыворотке крови выше, чем у здоровых добровольцев.

При метаболизме серотонина образуется 5-гидроксииндол-3-ацетат, который статистически значимо повышен в сыворотке крови у пациентов с ожирением, при этом сывороточная концентрация самого серотонина значимо не изменяется. Следует заметить, что основной уровень сывороточного серотонина обусловлен его гиперпродукцией в энтероцитах. Можно предположить, что избыток триптофана в кишечнике метаболизируется как в серотонин, так и в индол-3-ацетат, индол-3-бутират, индол-3-лактат и кинуруенин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Следует отметить, что у пациентов с ожирением интенсифицированы все пути метаболизма триптофана в организме. Утилизация избыточного триптофана происходит как микробиотой кишечника, так и клетками макроорганизма. Увеличение сывороточного уровня хинолиновой кислоты имеет не только негативное влияние на макроорганизм, но и является непрямым следствием иммунной стимуляции. Повышение концентрации кинуруеновой кислоты в сыворотке крови пациентов с вялотекущим воспалением при ожирении – это непрямоусловное условие симультанного образования функционального антагониста хинолиновой кислоты.

У пациентов с ожирением нами установлено увеличение скорости обмена триптофана кишечной микробиотой и пока остается не изученным – это триптофан экзогенного происхождения или продукт шикиматного пути. Повышенная концентрация кинуруенина, хинолиновой кислоты, кинуруеновой кислоты в сыворотке крови может быть проявлением «кинуруенинового переключения» гиперпродукции НАД⁺ в иммунокомпетентных клетках при ожирении. Резкое возрастание индол-3-ацетата в сыворотке крови пациентов с ожирением имеет компенсаторно-приспособительную роль, в том числе через подавление активности некоторых ферментов кинуруенинового пути в разных тканях макроорганизма. Рост концентрации индол-3-лактата и индол-3-бутирата в сыворотке крови больных с ожирением отражает именно микробиотическую активацию утилизации избытка триптофана возможно и шикиматного происхождения. У пациентов с ожирением происходит интенсификация утилизации серотонина и статистически значимо повышается концентрация 5-гидроксииндол-3-ацетата в сыворотке крови.

ЛИТЕРАТУРА

- Comai S., Bertazzo A., Brughera M., Crotti S. Tryptophan in health and disease. *Adv. Clin. Chem.* 2020; 95: 165–218. DOI: 10.1016/bs.acc.2019.08.005.
- Dehghani M., Kazemi Shariat P.H., Guillemin G.J. Microorganisms, tryptophan metabolism, and kynurenine pathway: a complex interconnected loop influencing human health status. *Int. J. Tryptophan Res.* 2019; 12: 1178646919852996. DOI: 10.1177/1178646919852996.
- Sas K., Szabo E., Vecsei L. Mitochondria, oxidative stress and the kynurenine system, with a focus on ageing and neuroprotection. *Molecules.* 2018; 23 (1): 191. DOI: 10.3390/molecules23010191.
- Agus A., Planchais J., Sokol H. Gut microbiota regulation of tryptophan metabolism in health and disease. *Cell Host. Microbe.* 2018; 23 (6): 716–724. DOI: 10.1016/j.chom.2018.05.003.
- Katoh A., Uenohara K., Akita M., Hashimoto T. Early steps in the biosynthesis of NAD in Arabidopsis start with aspartate and occur in the plastid. *Plant Physiol.* 2006; 141 (3): 851–857. DOI: 10.1104/pp.106.081091.
- Sundaram G., Lim C.K., Brew B.J., Guillemin G.J. Kynurenine pathway modulation reverses the experimental autoimmune encephalomyelitis mouse disease progression. *J. Neuroinflammation.* 2020; 17 (1): 176. DOI: 10.1186/s12974-020-01844-y.
- Ferreira F.S., Schmitz F., Marques E.P., Siebert C., Wyse A.T. Intraatrial quinolinic acid administration impairs redox homeostasis and induces inflammatory changes: prevention by kynurenic acid. *Neurotox. Res.* 2020; 38 (1): 50–58. DOI: 10.1007/s12640-020-00192-2.
- Moffett J.R., Arun P., Puthillathu N., Vengilote R., Ives J.A., Badawy A.A., Namboodiri A.M. Quinolinic acid as a marker for kynurenine metabolite formation and the unresolved question of NAD(+) synthesis during inflammation and infection. *Front. Immunol.* 2020; 11: 31. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00031.
- Wolowczuk I., Hennart B., Leloire A., Bessede A., Soichot M., Taront S., Caiazza R., Raverdy V., Pigeire M., Guillemin G.J., Allorge D., Pattou F., Froguel P., Poulain-Godefroy O. Tryptophan metabolism activation by indoleamine 2,3-dioxygenase in adipose tissue of obese women: an attempt to maintain immune homeostasis and vascular tone. *Am. J. Physiol. Regul. Integr.* *Comp. Physiol.* 2012; 303 (2): R135–R143. DOI: 10.1152/ajp-regu.00373.2011.
- Han Q., Robinson H., Cai T., Tagle D.A., Li J. Structural insight into the inhibition of human kynurenine aminotransferase I/glutamine transaminase. *K. J. Med. Chem.* 2009; 52 (9): 2786–2793. DOI: 10.1021/jm9000874.
- Jin U.H., Lee S.O., Sridharan G., Lee K., Davidson L.A., Jayaraman A., Chapkin R.S., Alaniz R., Safe S. Microbiome-derived tryptophan metabolites and their aryl hydrocarbon receptor-dependent agonist and antagonist activities. *Mol. Pharmacol.* 2014; 85 (5): 777–788. DOI: 10.1124/mol.113.091165.
- Sitkin S., Pokrotnieks J. Gut microbiota as a host defender and a foe: the 2 faces of commensal *Bacteroides thetaiotaomicron* in inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2019; 25 (6): e71. DOI: 10.1093/ibd/izy377.
- Brandacher G., Hoeller E., Fuchs D., Weiss H.G. Chronic immune activation underlies morbid obesity: is IDO a key player? *Curr. Drug Metab.* 2007; 8 (3): 289–295. DOI: 10.2174/138920007780362590.
- Tashiro Y., Toyofuku M., Nakajima-Kambe T., Uchiyama H., Nomura N. Bicyclic compounds repress membrane vesicle production and *Pseudomonas* quinolone signal synthesis in *Pseudomonas aeruginosa*. *FEMS Microbiol. Lett.* 2010; 304 (2): 123–130. DOI: 10.1111/j.1574-6968.2010.01897.x.
- Pernomian L., Duarte-Silva M., de Barros Cardoso C.R. The aryl hydrocarbon receptor (AHR) as a potential target for the control of intestinal inflammation: insights from an immune and bacteria sensor receptor. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2020; 59 (3): 382–390. DOI: 10.1007/s12016-020-08789-3.
- Li X., Lu C., Fan D., Lu X., Xia Y., Zhao H., Xu H., Zhu Y., Li J., Liu H., Xiao C. Human umbilical mesenchymal stem cells display therapeutic potential in rheumatoid arthritis by regulating interactions between immunity and gut microbiota via the aryl hydrocarbon receptor. *Front. Cell Dev. Biol.* 2020; 8: 131. DOI: 10.3389/fcell.2020.00131.
- Meng D., Sommella E., Salviati E., Campiglia P., Ganguli K., Djebali K., Zhu W., Walker W.A. Indole-3-lactic acid, a metabolite of tryptophan, secreted by *Bifidobacterium longum* subspecies *infantis* is anti-inflammatory in the immature intestine. *Pediatr. Res.* 2020; 88 (2): 209–217. DOI: 10.1038/s41390-019-0740-x.

Вклад авторов

Шестопапов А.В. – разработка дизайна исследования, формирование базы данных, проверка содержания, участие в написании всех разделов, утверждение рукописи для публикации. Шатова О.П. – отбор выборки обследованных, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ данных и написание ее разделов, подготовка таблиц и рисунков, финальная вычитка версии рукописи. Карбышев М.С. – написание раздела обсуждение, подготовка английской версии статьи. Гапонов А.М. – разработка дизайна исследования, участие в написании раздела материалы и методы. Москалева Н.Е. – выполнение биохимических анализов, участие в обсуждении полученных результатов. Апполонова С.А. – выполнение биохимических анализов, коррекция раздела материалы и методы. Тутельян А.В. – проверка критически важного интеллектуального содержания. Макаров В.В. – участие в обсуждении дизайна исследования и полученных данных. Юдин С.М. – участие в редакции концепции исследования, интерпретация результатов исследования. Румянцев С.А. – разработка дизайна исследования, проверка содержания статьи, участие в написании всех разделов, утверждение рукописи для публикации.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Сведения об авторах

Шестопалов Александр Вячеславович, д-р мед. наук, профессор, директор управления последипломного образования, ординатуры, аспирантуры, НМИЦ Детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева; зав. кафедрой биохимии и молекулярной биологии, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва. ORCID 0000-0002-1428-7706.

Шатова Ольга Петровна, канд. мед. наук, доцент, кафедра биохимии и молекулярной биологии, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва. ORCID 0000-0003-4265-1293.

Карбышев Михаил Сергеевич, канд. биол. наук, доцент, кафедра биохимии и молекулярной биологии, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва. ORCID 0000-0001-5588-3259.

Гапонов Андрей Михайлович, канд. мед. наук, зав. лабораторией инфекционной иммунологии, НМИЦ Детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, г. Москва. ORCID 0000-0002-3429-1294.

Москалева Наталья Евгеньевна, канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, Центр биофармацевтического анализа и метаболомных исследований, Институт трансляционной медицины и биотехнологии, Сеченовский университет, г. Москва. ORCID 0000-0002-7309-8913.

Апполонова Светлана Александровна, канд. хим. наук, руководитель Центра биофармацевтического анализа и метаболомных исследований, Институт трансляционной медицины и биотехнологии, Сеченовский университет, г. Москва. ORCID 0000-0002-9032-1558.

Тутельян Алексей Викторович, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, зав. лабораторией инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора РФ, г. Москва. ORCID 0000-0002-2706-6689.

Макаров Валентин Владимирович, канд. биол. наук, аналитик, Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью, г. Москва. ORCID 0000-0001-9495-0266.

Юдин Сергей Михайлович, д-р мед. наук, профессор, генеральный директор Центра стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью, г. Москва. ORCID 0000-0002-7942-8004.

Румянцев Сергей Александрович, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, зав. кафедрой онкологии, гематологии и лучевой терапии, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва. ORCID 0000-0002-7418-0222.

(✉) **Шатова Ольга Петровна**, e-mail: shatova.op@gmail.com

Поступила в редакцию 29.09.2020

Подписана в печать 28.12.2020

УДК 616.36-003.826-082.5:613.7/.8
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-112-122>

Приверженность модификации образа жизни при неалкогольной жировой болезни печени

Андреев К.А., Скирденко Ю.П., Николаев Н.А., Ливзан М.А., Горбенко А.В., Федорин М.М., Кролевец Т.С.

*Омский государственный медицинский университет (ОмГМУ)
Россия, 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12*

РЕЗЮМЕ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) вносит серьезный вклад в заболеваемость и смертность трудоспособного населения развитых стран. При отсутствии эффективных фармакологических подходов ведущую роль в лечении НАЖБП играет модификация образа жизни, в первую очередь последовательная и постепенная потеря массы тела, а также ее поддержание. Качественный и количественный состав диеты, уровень физической активности, а главное, регулярность выполнения мероприятий по модификации образа жизни являются залогом успешного ведения пациентов с НАЖБП.

На сегодняшний день исследований, посвященных изучению вопросов приверженности мероприятиям по изменению образа жизни у данной группы больных, крайне мало, что во многом связано со скудностью методологического инструментария. Рекомендованный российским научным медицинским обществом терапевтов опросник количественной оценки приверженности лечению «КОП-25» позволяет оценить как приверженность терапии в целом, так и по отдельным ключевым компонентам (приверженность лекарственной терапии, приверженность медицинскому сопровождению и приверженность модификации образа жизни), что требует изучения, учитывая особенности терапевтических стратегий при НАЖБП.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, приверженность, модификация образа жизни, инсулинорезистентность, метаболический синдром.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Публикация подготовлена за счет финансирования по гранту Президента России для государственной поддержки ведущих научных школ НШ-2558.2020.7 (соглашение № 075-15-2020-036 от 17.03.2020) «Разработка технологии здоровьесбережения коморбидного больного гастроэнтенологического профиля на основе контроля приверженности».

Для цитирования: Андреев К.А., Скирденко Ю.П., Николаев Н.А., Ливзан М.А., Горбенко А.В., Федорин М.М., Кролевец Т.С. Приверженность модификации образа жизни при неалкогольной жировой болезни печени. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (4): 112–122. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-112-122>.

Adherence to lifestyle modification in patients with nonalcoholic fatty liver disease

Andreev K.A., Skirdenko Yu.P., Nikolaev N.A., Livzan M.A., Gorbenko A.V., Fedorin M.M., Krolevets T.S.

*Omsk State Medical University
12, Lenina Str., Omsk, 644099, Russian Federation*

✉ Андреев Кирилл Андреевич, e-mail: kivi2104@gmail.com

ABSTRACT

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) makes a major impact on morbidity and mortality among the working-age population in developed countries. In the lack of effective pharmacological methods, the leading role in treatment of NAFLD belongs to lifestyle modification, consistent and gradual weight loss, and its maintenance. The qualitative and quantitative structure of the diet, intensity of physical activity, and most importantly, regularity and consistency of implementation of lifestyle modification activities are the key to successful management of patients with NAFLD.

To date, there are very few studies on adherence to lifestyle modification activities in this group of patients, which is mainly due to a deficiency of methodological tools. The questionnaire "QAA-25" recommended by the Russian Scientific Medical Society of Therapists for quantitative assessment of adherence to treatment allows to assess both adherence to therapy in general and adherence to its individual components (adherence to drug therapy, adherence to medical counseling, and adherence to lifestyle modification), which requires further study taking into account features of therapeutic strategies in treating NAFLD.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, lifestyle modification, adherence, insulin resistance, metabolic syndrome.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was supported by the grant of the President of the Russian Federation for the state support for the leading scientific schools of the Russian Federation SS-2558.2020.7 (Agreement No. 075-15-2020-036 of 17.03.2020) "Development of Health-Preserving Technology for a Comorbid Gastroenterological Patient Based on Adherence Control".

For citation: Andreev K.A., Skirdenko Yu.P., Nikolaev N.A., Livzan M.A., Gorbenko A.V., Fedorin M.M., Krolevets T.S. Adherence to lifestyle modification in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (4): 112–122. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-112-122>.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) включает в себя спектр изменений печени, которые морфологически характеризуются связанным с инсулинорезистентностью избыточным накоплением в гепатоцитах жира у пациентов, которые не употребляют значительное количество алкоголя и (или) стеатогенные лекарственные препараты, а также не имеют других возможных причин формирования вторичного стеатоза [1]. Установленные факторы риска развития и прогрессирования данного заболевания – ожирение, сахарный диабет 2-го типа и дислипидемия [2, 3].

В настоящее время НАЖБП является одним из самых распространенных заболеваний печени во всем мире, затрагивая 20–40% населения развитых стран [4, 5]. Ожидается, что эта тенденция будет усугубляться по мере того, как показатели ожирения будут расти [6, 7]. Неалкогольная жировая болезнь печени рассматривается в качестве печеночной манифестации метаболического синдрома, патогенетические механизмы формирования которого обуславливают междисциплинарные взаимосвязи прогрессирования заболевания (стеатогепатит, фиброз, цирроз) с кардиоваскулярными событиями, патологией почек и др. Это, в свою

очередь, становится причиной высокой смертности данных пациентов.

Несмотря на растущий интерес к изучению НАЖБП в мировом и отечественном научном сообществе, вопрос эффективного специфического лечения остается неразрешенным. Основными направлениями медикаментозной терапии НАЖБП являются повышение чувствительности тканей к инсулину и уменьшение степени повреждения печени [8], которые используются только на фоне мероприятий по модификации образа жизни [9–12]. Следовательно, краеугольным камнем любой схемы лечения НАЖБП является модификация образа жизни, а именно изменение качественного и количественного состава рациона питания, снижение массы тела и увеличение физической активности. Изменение привычек и жизненного уклада, как сложившихся функциональных систем в поведении человека, требует значительных усилий. Эффективность нефармакологических методов лечения в долгосрочной перспективе зависит от мотивации и приверженности пациентов [13–15].

В имеющихся немногочисленных исследованиях, посвященных вопросам приверженности лечению у пациентов с НАЖБП, имеются данные о значительной эффективности немедикаментозных методов лечения, однако информация о приверженности самим методам достижения положительных результатов

крайне ограничена. Возможно, это связано с трудностями изучения приверженности модификации образа жизни и несовершенством методического инструментария.

МОДИФИКАЦИЯ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ НАЖБП

В рекомендациях Европейской ассоциации по изучению печени, Европейской ассоциации по изучению диабета и Европейской ассоциации по изучению ожирения 2016 г. приведены основные положения диетотерапии: снижение массы тела на 7–10% от исходной, которое должно достигаться путем уменьшения суточной калорийности рациона на 500–1 000 ккал; изменение соотношения макронутриентов в пользу увеличения количества сложных углеводов, растительных белков, клетчатки и снижения доли жиров; исключение из рациона продуктов, содержащих фруктозу; употребление алкогольных напитков в объемах, не превышающих суточную безопасную дозу (30 мл для мужчин, 20 мл для женщин в пересчете на этанол) [16].

Самым эффективным терапевтическим вмешательством в лечении НАЖБП является модификация питания, способствующая снижению массы тела пациентов [16]. Несмотря на это, некоторые диеты, предполагающие чрезмерную и (или) быструю потерю массы тела (например, рационы с очень низким содержанием углеводов и высоким содержанием жиров), способствуют развитию инсулинорезистентности. Это, в свою очередь, ухудшает течение болезни [17]. Применение элиминационных диет и так называемого оздоровительного голодания для лечения пациентов с НАЖБП абсолютно недопустимо, поскольку при этом усугубляется жировая дистрофия печени, и относительно благоприятная стадия стеатоза может способствовать прогрессированию до стеатогепатита и фиброза [18].

Учитывая сильную связь между НАЖБП и ожирением, неудивительно, что значимые гистологические и биохимические улучшения наблюдаются у пациентов после снижения массы тела. В исследовании M. Palmer и S. Schaffner было продемонстрировано, что потеря массы тела более 10% у пациентов с ожирением и НАЖБП ассоциирована со значительным снижением уровня аминотрансфераз в сыворотке крови [19]. В другом исследовании S. Zelber-Sagi и соавт. установили, что 9% снижение массы тела приводит к значимым морфологическим изменениям [20].

Диетическое лечение для достижения целевой массы тела должно иметь не только количественные, но и качественные изменения. Большинство исследова-

ний демонстрируют, что одного лишь ограничения энергии недостаточно для лечения НАЖБП, решающее значение имеет модуляция как макро-, так и микроэлементов в рационе, поэтому сбалансированное питание и умеренная потеря массы в настоящее время могут считаться лучшим терапевтическим подходом [21]. Сбалансированность и качественный состав рациона питания имеют еще большее значение в ситуации, когда мы сталкиваемся с так называемой метаболически неактивной НАЖБП у пациентов с изначально нормальной массой тела. Главной целью в диетотерапии таких пациентов является поддержание массы тела на уровне нормы и реализация антифиброгенных эффектов соответствующих диет [22, 23].

Диета является основным модератором накопления триглицеридов в паренхиме печени и может играть решающую роль в потенцировании антиоксидантной активности [2, 24–26]. На сегодняшний день нет убедительных данных о влиянии отдельных продуктов на развитие и течение НАЖБП, однако такие исследования ведутся повсеместно [22, 24, 27, 28]. Имеются сообщения о том, что рацион питания с преобладающей долей углеводов и меньшим количеством жиров, но с одинаковым количеством белка и совокупным калоражем, связан с более высокой степенью тяжести НАЖБП [24], или что пациенты с НАЖБП потребляют больше насыщенных жирных кислот по сравнению со здоровыми испытуемыми [23].

Популяционное исследование, проведенное в Германии, продемонстрировало, что для лиц с НАЖБП характерно низкое потребление чая, кондитерских изделий, жиров, хлеба, сухих завтраков и сыра, а также более высокое потребление супов, пива, вина, соков, домашней птицы и яиц [29]. Среди 999 взрослых китайцев, включенных в исследование C.Q. Yang с соавт., наименьшие риски развития НАЖБП имели лица, придерживающиеся вегетарианской диеты [30].

В ряде европейских исследований также высказано предположение о благотворной роли растительного рациона питания в течении заболеваний печени [31–33]. В перекрестном исследовании китайской популяции вегетарианская диета ассоциировалась с более низкими шансами развития жирового гепатоза [34]. Однако существуют исследования, не подтверждающие такого влияния [27, 35]. Например, в другом перекрестном исследовании 615 буддистов вегетарианская диета не показала своего эффекта в профилактике НАЖБП [35]. По данным Роттердамского исследования с включением 3 882 пациентов с НАЖБП, было установлено, что рацион, обогащен-

ный белками животного происхождения, был ассоциирован с развитием НАЖБП, независимо от традиционных факторов риска. Употребление сахаров в данном исследовании не увеличивало риск формирования и прогрессирования НАЖБП [36].

Одной из наиболее предпочтительных диет у пациентов с НАЖБП является средиземноморская [37]. Данная диета является традиционным подходом в питании населения государств, окружающих Средиземное море, и хотя ввиду культурных, религиозных и сельскохозяйственных особенностей для каждого региона характерен свой вариант, общими чертами рациона являются следующие: употребление в пищу большого количества нерафинированных зерновых культур, овощей и свежих фруктов, оливкового масла и орехов; рыбы, белого мяса и бобовых в умеренных количествах; ограничение употребления красного мяса, мясопродуктов и сладостей. Основными характеристиками средиземноморской диеты являются полезный жирно-кислотный профиль, состоящий из низкого потребления насыщенных жиров и холестерина и, наоборот, высокого потребления мононенасыщенных жирных кислот со сбалансированным соотношением омега-6 к омега-3, наряду с высоким содержанием сложных углеводов и пищевых волокон [38].

Исследование MEDINA среди большой когорты пациентов с НАЖБП продемонстрировало, что средиземноморская диета, независимо от потери массы тела, может привести к значительному улучшению показателей печени, и данные изменения поддерживались в течение, по крайней мере, 12 мес [39]. Было высказано предположение, что положительный эффект средиземноморской диеты частично обусловлен высоким содержанием в рационе веществ с высокой антиоксидантной и противовоспалительной активностью [40–42].

Немаловажным аспектом в лечении, основанном на модификации образа жизни, может оказаться когнитивно-поведенческая терапия. S. Moscatiello и соавт. сравнили эффективность психотерапевтической поддержки снижения массы тела у пациентов с НАЖБП [43]. Спустя 2 года в группе пациентов, проходивших психотерапию, было отмечено статистически значимое снижение массы тела, нормализация показателей печени и большая вероятность ее удержания в пределах необходимого терапевтического интервала, в сравнении с группой, подвергшейся исключительно диетотерапии. Данные о долгосрочной эффективности лечения, приверженности модификации образа жизни и диетологических вмешательствах подчеркивают роль психотерапевтической поддержки в терапии НАЖБП [44].

ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С НАЖБП

В упомянутом выше консенсусе Европейской ассоциации по изучению печени, Европейской ассоциации по изучению диабета и Европейской ассоциации по изучению ожирения одной из ключевых рекомендаций по немедикаментозному лечению НАЖБП является увеличение физической активности до 120–150 мин в неделю, распределенных на 3–5 тренировок. Предпочтение следует отдавать аэробным видам активности (интенсивная ходьба, велотренажер, плавание) [16].

В ходе ретроспективного анализа 813 взрослых, у которых НАЖБП была подтверждена с помощью биопсии, исследовался уровень физической активности на основании данных клинических вопросников [45]. Аналогичным образом оценивался уровень активности в перекрестном исследовании S. Zelber-Sagi, в котором приняли участие 375 пациентов с НАЖБП [46]. Пациенты с НАЖБП отличались значительно меньшим уровнем физической активности, чем пациенты без НАЖБП. Важным ограничением этих исследований является использование данных опросов и анкетирования, а не объективных показателей физической активности.

Взаимосвязь низкой физической активности и НАЖБП также изучалась среди подростков [28, 47–49]. L.N. Nattar и соавт. в проспективном когортном исследовании сравнили физическую активность педиатрических пациентов (в возрасте 8–16 лет), страдающих НАЖБП, с пациентами, не имеющими болезней печени [50]. Результаты показали, что группа детей с ожирением и НАЖБП имела самые низкие оценки физической активности, а более 50% из них вообще не выполняли энергичные упражнения.

Все это привело к формированию новой концепции о том, что простое снижение уровня «бездеятельности», даже при отсутствии полноценных занятий физической культурой, может быть полезным [51–53]. Отсутствие достаточного уровня физической активности у пациентов с НАЖБП побудило Американскую ассоциацию по изучению заболеваний печени, Американский колледж гастроэнтерологии и Американскую гастроэнтерологическую ассоциацию в 2012 г. пересмотреть рекомендации в отношении роли физических упражнений [54]. В совместных клинических руководствах общества физические упражнения упоминаются в качестве эффективного метода снижения печеночного стеатоза, однако с примечанием, что существует лишь ограниченное число исследований, использующих физическую культуру в качестве основного метода

лечения НАЖБП, и остается до конца неизвестной значимость улучшений в течении заболевания, при условии отсутствия снижения массы тела.

Ряд исследований сосредоточены на попытках найти оптимальную частоту и интенсивность физических упражнений, которые привели бы к клинически значимому снижению стеатоза печени [55–58]. Исследование K.D. Kistler и соавт. показало, что у пациентов, которые выполняли высокоинтенсивные упражнения, например занимались на беговой дорожке или использовали степ-машину, вероятность развития НАЖБП значительно снижалась [45]. Среднее время, затраченное на выполнение интенсивных физических упражнений исследуемыми пациентами, составляло 3 ч в неделю. Снижение шансов развития прогрессирующего фиброза также отмечалось при удвоении рекомендуемого времени выполнения высокоинтенсивных упражнений. У пациентов, выполнявших физические упражнения умеренной интенсивности, такие как быстрая ходьба, напротив, не наблюдалось разницы в шансах развития НАЖБП или фиброза по сравнению с пациентами, не выполнявшими никаких физических упражнений.

Эти результаты согласуются с ранее опубликованными исследованиями, показывающими высокую пользу интенсивных нагрузок для здоровья сердечно-сосудистой системы [46]. На основании имеющихся данных можно сделать вывод, что высокоинтенсивные физические нагрузки, по-видимому, приносят наибольшую пользу пациентам с НАЖБП и их следует рассматривать как предпочтительный вариант при обсуждении возможных вариантов лечения [59, 60].

Отдельного внимания заслуживают силовые тренировки, ввиду их более широкого потенциала применения. Нередко у пациентов с НАЖБП присутствует сопутствующая соматическая патология, которая может осложнить применение аэробных упражнений. На сегодняшний день исследования, посвященные изучению эффективности силовых тренировок в терапии пациентов с НАЖБП, немногочисленны, однако имеющиеся данные позволяют считать данное направление перспективным [61, 62].

В исследовании K. Hallsworth и соавт. оценивалось влияние тренировок с отягощениями на биохимические показатели пациентов с НАЖБП [63]. Тренировка состояла из восьми силовых упражнений общей длительностью 45–60 мин, проводилась 3 раза в неделю. По истечении 8-недельного испытательного периода было зафиксировано уменьшение стеатоза, окисления липидов, а также повышение чувствительности мышечной ткани к инсулину. Данные эффекты были зафиксированы независимо

от потери массы тела. Поскольку данные о влиянии силовых тренировок на течение и исходы НАЖБП недостаточны, следует обратить внимание на исследование, оценивающее эффективность подобных упражнений у пациентов, отвечающих критериям метаболического синдрома, учитывая высокую вероятность наличия у них НАЖБП.

Метаанализ 13 рандомизированных контролируемых исследований применения силовых тренировок с целью улучшения течения метаболического синдрома показал, что такой подход позволяет значимо влиять на такие параметры, как ожирение, уровень гликированного гемоглобина и систолическое артериальное давление [64]. Также было отмечено снижение количества висцерального жира и уровня провоспалительных цитокинов [65].

СОЧЕТАНИЕ ДИЕТЫ И ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗОК В ЛЕЧЕНИИ НАЖБП

Устойчивая потеря массы тела наиболее эффективно достигается за счет сочетания изменений в привычном рационе питания с определенным уровнем физических нагрузок. Так, в проспективном исследовании C.S. Vaba и соавт. 44 пациента с гистологически подтвержденной НАЖБП 5 раз в неделю подвергались аэробным физическим нагрузкам в течение как минимум 45 мин в день в сочетании диетой, направленной на снижение массы тела (суточный дефицит в пределах 500–1 000 ккал). Через 3 мес у данных пациентов было зафиксировано значительное снижение аспартатаминотрансферазы (с 70,5 до 41,4 Ед/л, $p < 0,0001$) и аланинаминотрансферазы (с 104 до 63,2 Ед/л, $p < 0,0001$). Примерно у 45% пациентов, придерживавшихся рекомендованного режима в течение 3 мес, уровень аминотрансфераз достиг полной нормализации [66].

В аналогичном исследовании, включавшем 96 пациентов с НАЖБП, провели сравнение эффективности интенсивного вмешательства в образ жизни (физические упражнения и изменение режима питания) до достижения минимальной потери массы тела 7% и исключительного обучения основам рационального питания. Значительное уменьшение степени стеатоза, по данным магнитно-резонансной спектроскопии, было отмечено в группе интенсивного вмешательства (50,8 и 22,8% соответственно; $p = 0,04$) [67].

Несмотря на то, что во всех вышеупомянутых исследованиях были достигнуты статистически значимые результаты, ряд ограничений может препятствовать использованию данных подходов в условиях реальной клинической практики. Так, в исследовании C.S. Vaba и соавт. 25% испытуемых не смогли завершить предписанную им программу физических

упражнений ввиду сложности и физического утомления. Помимо этого, для достижения полученных результатов потребовалась значительная специализированная помощь.

В вышеупомянутом исследовании, проведенном К. Promrat и соавт., все пациенты в течение 48-недельного испытательного срока находились под пристальным наблюдением диетолога, а также профессионально подготовленного инструктора по физической культуре [68]. Данное исследование включало в себя обширную психологическую поддержку в течение всего периода. Эти финансовые, кадровые и физические обязательства значимо увеличивают бремя ведения пациента с НАЖБП.

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ У БОЛЬНЫХ НАЖБП

Даже без значимого снижения массы тела, изменение образа жизни улучшает течение НАЖБП, особенно на фоне высокой приверженности. Между тем именно приверженность модификации образа жизни представляет собой основную проблему всех подобных вмешательств [69]. На сегодняшний день исследований, посвященных изучению вопросов приверженности мероприятиям по изменению образа жизни у данной группы больных, крайне мало. Во многом это связано со скудностью методологического инструментария, поскольку повсеместно используемые вопросники приверженности пациентов терапии MMAS-4 и MMAS-8 не позволяют в достаточной мере оценить приверженность модификации образа жизни [70–72].

Российское научное медицинское общество терапевтов рекомендует для определения приверженности терапии использовать отечественный вопросник количественной оценки приверженности КОП-25 [73]. Он позволяет оценить (%) приверженность пациента терапии по ее основным компонентам: приверженность лекарственной терапии, медицинскому сопровождению и модификации образа жизни, что делает его крайне перспективным [74].

Представляют интерес ряд исследований, проведенных в 2001–2006 гг. в Греции, посвященных влиянию средиземноморской диеты на развитие кардиоваскулярных заболеваний в греческой популяции. Для оценки приверженности и эффективности средиземноморской диеты использовалась система Mediterranean diet score – это баллы, которые присваиваются респондентам в зависимости от того, какие они употребляют продукты и с какой частотой. Обычно количество баллов варьирует от 0 (минимальная приверженность средиземноморскому типу питания) до 9 (максимальная приверженность) [75, 76].

Еще одним инструментом для оценки приверженности определенному типу питания служит международный индекс оценки качества диеты (DQI-I), в котором рассматриваются четыре основных аспекта: ее состав и разнообразие, адекватность, умеренность, баланс (анализируются источники энергии, которую человек получает из пищи). Оценивается количество баллов – от 0 до 100; чем больше баллов, тем выше качество диеты [77, 78].

Памятуя о том, что фармакологические и хирургические методы лечения НАЖБП являются резервным путем терапии, по распространенности их применения косвенно можно судить о степени неэффективности немедикаментозных методов, ввиду низкой приверженности пациентов рекомендациям врача в долгосрочной перспективе. Еще более интересными в данном аспекте выглядят данные о том, что у подавляющего большинства пациентов после бариатрического хирургического лечения проявления фиброза регрессировали вплоть до полного отсутствия, однако спустя небольшой промежуток времени появлялись снова и прогрессировали с большей скоростью [8].

Применение методик метаболической хирургии в лечении пациентов с НАЖБП остается предметом дискуссий. На сегодняшний день доказательства безопасности и эффективности бариатрической хирургии в лечении пациентов с неалкогольным стеатогепатитом отсутствуют. Помимо этого, имеются данные как о прогрессировании фиброза у пациентов с НАЖБП после хирургического лечения ожирения, так и о случаях манифестации НАЖБП у пациентов, перенесших аналогичные операции [79, 80].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Заболевания, ассоциированные с метаболическим синдромом, в частности неалкогольная жировая болезнь печени, вносят серьезный вклад в заболеваемость и смертность работоспособного населения в развитых странах. При отсутствии эффективных фармакологических подходов ведущую роль в лечении НАЖБП играет модификация образа жизни, в первую очередь последовательная и постепенная потеря массы тела, а также ее поддержание. Диета и физические упражнения должны стать краеугольным камнем любого плана лечения НАЖБП. Макро- и микроэлементный состав рациона оказывает значительное влияние на прогрессирование повреждения печени. Предпочтение должно отдаваться диетам с низким содержанием углеводов и насыщенных жиров.

Физические упражнения, несомненно, необходимы в лечении НАЖБП и должны быть рекомендова-

ны всем пациентам с печеночным стеатозом. Даже независимо от потери массы тела, физическая активность улучшает показатели течения заболевания. Повышение интенсивности физических упражнений приводит к постепенному увеличению положительного эффекта в лечении НАЖБП. Эффекты силовых тренировок менее изучены, однако предварительные результаты показывают их высокую эффективность у пациентов с НАЖБП даже при отсутствии существенной потери массы тела.

Как и в случае со многими видами терапии, универсальный подход не применим для каждого пациента. На данном этапе понимания проблемы необходимы стратегии, ориентированные на индивидуальные особенности пациента. Регулярность и последовательность являются наиболее важными характеристиками любой программы ведения пациентов с НАЖБП.

Предыдущие исследования, посвященные изучению приверженности лечению в целом, у пациентов с НАЖБП, тогда как принципиально важным является изучение природы приверженности пациентов модификации образа жизни в краткосрочной и долгосрочной перспективе, поскольку пищевое поведение и физическая активность на сегодняшний день являются единственными эффективными способами лечения этой патологии. До недавнего времени отсутствовали инструменты, позволяющие оценить приверженность модификации образа жизни. Однако в настоящее время отечественный опросник количественной оценки приверженности лечению КОП-25 позволяет определить как приверженность терапии в целом, так и по отдельным ключевым компонентам: приверженность лекарственной терапии, медицинскому сопровождению и модификации образа жизни, что, несомненно, учитывает терапевтические стратегии в лечении пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени.

ЛИТЕРАТУРА

- Byrne C.D., Targher G. NAFLD: A multisystem disease. *Journal of Hepatology*. 2015; 61 (Suppl. 1): 47–64. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.12.012.
- Ливзан М.А., Лаптева И.В., Миллер Т.С. Роль лептина и лептинорезистентности в формировании неалкогольной жировой болезни печени у лиц с ожирением и избыточной массой тела. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2014; 108 (8): 27–33.
- Rodriguez B., Torres D.M., Harrison S.A. Physical activity: An essential component of lifestyle modification in NAFLD. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2012; 9 (12): 726–731. DOI: 10.1038/nrgastro.2012.200.
- Bedogni G., Nobili V., Tiribelli C. Epidemiology of fatty liver: An update. *World Journal of Gastroenterology*. 2014; 20 (27): 9050–9054. DOI: 10.3748/wjg.v20.i27.9050.
- Pappachan J.M., Babu S., Krishnan B., Ravindran N.C. Non-alcoholic fatty liver disease: a clinical update. *J. Clin. Transl. Hepatol.* 2017; 5 (4): 384–393. DOI: 10.14218/jcth.2017.00013.
- Keating S.E., Hackett D.A., George J., Johnson N.A. Exercise and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *J. Hepatol.* 2012; 57 (1): 157–166. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.02.023.
- Labrecque D.R., Abbas Z., Anania F., Ferenci P., Khan A.G., Goh K.L., Hamid S.S., Isakov V., Lizarzabal M., Peñaranda M.M., Ramos J.F.R., Sarin S., Stimac D., Thomson A.B.R., Umar M., Krabshuis J., Lemair A. World gastroenterology organisation global guidelines: Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2014; 48 (6): 467–473. DOI: 10.1097/MCG.000000000000116.
- Lee Y., Doumouras A.G., Yu J., Brar K., Banfield L., Gmora S., Anvari M., Hong D. Complete Resolution of Nonalcoholic Fatty Liver Disease After Bariatric Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2019; 17 (6): 1040–1060. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.10.017.
- Li Y., Liu L., Wang B., Wang J., Chen D. Metformin in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Biomed. Reports*. 2013; 1 (1): 57–64. DOI: 10.3892/br.2012.18.
- Armstrong M.J., Gaunt P., Aithal G.P., Barton D., Hull D., Parker R., Hazlehurst J.M., Guo K., Abouda G., Aldersley M.A., Stocken D., Gough S.C., Tomlinson J.W., Brown R.M., Hübscher S.G., Newsome P.N. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2016; 387 (10019): 679–690. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00803-X.
- Rakoski M.O., Singal A.G., Rogers M.A.M., Conjeevaram H. Meta-analysis: Insulin sensitizers for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2010; 32 (10): 1211–1221. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04467.x.
- Boettcher E., Csako G., Pucino F., Wesley R., Loomba R. Meta-analysis: Pioglitazone improves liver histology and fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2012; 35 (1): 66–75. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04912.x.
- Mazidi M., Kengne A.P. Higher adherence to plant-based diets are associated with lower likelihood of fatty liver. *Clin. Nutr.* 2019; 38 (4): 1672–1677. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.08.010.
- Khalatbari-Soltani S., Imamura F., Brage S., De Lucia Rolfe E., Griffin S.J., Wareham N.J., Marques-Vidal P., Forouhi N.G. The association between adherence to the Mediterranean diet and hepatic steatosis: Cross-sectional analysis of two independent studies, the UK Fenland Study and the Swiss CoLaus Study. *BMC Med.* 2019; 17 (1): 19. DOI: 10.1186/s12916-019-1251-7.
- Драпкина О.М., Ливзан М.А., Мартынов А.И., Монсеев С.В., Николаев Н.А., Скирденко Ю.П. от имени Рабочей группы и Комитета экспертов-соавторов: Бунова С.С., Викторова И.А., Драпкина О.М., Задионченко В.С., Лазебник Л.Б., Ливзан М.А., Малявин А.Г., Мартынов А.И., Монсеев С.В., Нелидова А.В., Нечаева Г.И., Николаев Н.А., Пушкарёва Л.А., Ребров А.П., Сайфутдинов Р.И., Скир-

- денко Ю.П., Совалкин В.И., Терентьев В.П., Тюрин В.П., Уразов В.П., Федосеев Г.Б., Ягода А.В., Якушин С.С., Ясницкий Л.Н. Первый Российский консенсус по количественной оценке приверженности к лечению: основные положения, алгоритмы и рекомендации. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018; 13 (1.2): 259–271. DOI: 10.14300/mnnc.2018.13039.
16. Marchesini G., Day C.P., Dufour J.F., Canbay A., Nobili V., Ratziu V., Tilg H., Roden M., Gastaldelli A., Yki-Jarvinen H., Schick F., Vettor R., Fruhbeck G., Mathus-Vliegen L. EASL-EASD-easo clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.* 2016; 64 (6): 1388–1402. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.
 17. Asrih M., Jornayvaz F.R. Diets and nonalcoholic fatty liver disease: The good and the bad. *Clinical Nutrition.* 2014; 33 (2): 186–190. DOI: 10.1016/j.clnu.2013.11.003.
 18. Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Ивашкин В.Т. Влияние на параметры абдоминального ожирения у больных метаболическим синдромом: фокус на приверженность диетическим рекомендациям. *Лечащий врач*. 2010; 7: 29–34.
 19. Palmer M., Schaffner F. Effect of weight reduction on hepatic abnormalities in overweight patients. *Gastroenterology*. 1990; 99 (5): 1408–1413. DOI: 10.1016/0016-5085(90)91169-7.
 20. Zelber-Sagi S., Kessler A., Brazowsky E., Webb M., Lurie Y., Santo M., Leshno M., Blendis L., Halpern Z., Oren R. A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial of Orlistat for the Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006; 4 (5): 639–644. DOI: 10.1016/j.cgh.2006.02.004.
 21. Thoma C., Day C.P., Trenell M.I. Lifestyle interventions for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease in adults: A systematic review. *Journal of Hepatology*. 2012; 56 (1): 255–266. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.06.010.
 22. Rodriguez-Ramiro I., Vauzour D., Minihane A.M. Polyphenols and non-alcoholic fatty liver disease: Impact and mechanisms. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2016; 75 (1): 47–60. DOI: 10.1017/S0029665115004218.
 23. Musso G., Gambino R., De Michieli F., Cassader M., Rizzetto M., Durazzo M., Faga E., Silli B., Pagano G. Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2003; 37 (4): 909–916. DOI: 10.1053/jhep.2003.50132.
 24. Kang H., Greenson J.K., Omo J.T., Chao C., Peterman D., Anderson L., Foess-Wood L., Sherbondy M.A., Conjeevaram H.S. Metabolic syndrome is associated with greater histologic severity, higher carbohydrate, and lower fat diet in patients with NAFLD. *Am. J. Gastroenterol.* 2006; 101 (10): 2247–2253. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00719.x.
 25. Krolevets T.S., Livzan M.A., Kolbina M.V. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J. Pharm. Pharmacol.* 2016; 4 (12). DOI: 10.17265/2328-2150/2016.12.008.
 26. Ефременко Е.С., Титов Д.С., Никонov Д.А., Сидоров Г.Г., Андреев К.А. Глутатион-зависимые механизмы антиоксидантной защиты при алкоголизме. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2019; 4: 105–108.
 27. Eilat-Adar S., Sinai T., Yosefy C., Henkin Y. Nutritional recommendations for cardiovascular disease prevention. *Nutrients*. 2013; 5 (9): 3646–3683. DOI: 10.3390/nu5093646.
 28. Ливзан М.А., Николаев Н.А., Скирденко Ю.П., Федорин М.М., Горбенко А.В., Андреев К.А., Андреева Е.К., Иванов А.И., Ивахненко А.Т. Пищевое поведение в студенческой среде. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2019; 2: 13–16. DOI: 10.26269/tvs8-by34.
 29. Koch M., Borggrefe J., Barbaresco J., Groth G., Jacobs G., Siegert S., Lieb W., Müller M.J., Bosy-Westphal A., Heller M., Nothlings U. Dietary patterns associated with magnetic resonance imaging-determined liver fat content in a general population study 1–3. *Am. J. Clin. Nutr.* 2014; 99 (2): 369–377. DOI: 10.3945/ajcn.113.070219.
 30. Yang C.Q., Shu L., Wang S., Wang J.J., Zhou Y., Xuan Y.J., Wang S.F. Dietary patterns modulate the risk of non-alcoholic fatty liver disease in Chinese adults. *Nutrients*. 2015; 7 (6): 4778–4791. DOI: 10.3390/nu7064778.
 31. Cicero A.F.G., Colletti A., Bajraktari G., Descamps O., Djuric D.M., Ezhov M., Fras Z., Katsiki N., Langlois M., Latkovskis G., Panagiotakos D.B., Paragh G., Mikhailidis D.P., Mitchenko O., Paulweber B., Pella D., Pitsavos C., Reiner Ž., Ray K.K., Rizzo M., Sahebkar A., Serban M.C., Sperling L.S., Toth P.P., Vinereanu D., Vrablík M., Wong N.D., Banach M. Lipid-lowering nutraceuticals in clinical practice: position paper from an international lipid expert panel. *Nutr. Rev.* 2017; 75 (9): 731–767. DOI: 10.1093/nutrit/nux047.
 32. Martínez-González M.A., Sánchez-Tainta A., Corella D., Salas-Salvadó J., Ros E., Arós F., Gómez-Gracia E., Fiol M., Lamuela-Raventós R.M., Schröder H., Lapetra J., Serra-Majem L., Pinto X., Ruiz-Gutierrez V., Estruch R. A provegetarian food pattern and reduction in total mortality in the Prevención con Dieta Mediterránea (PREDIMED) study. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2014; 100 (Suppl. 1): 320–328. DOI: 10.3945/ajcn.113.071431.
 33. Fraser G.E. Vegetarian diets: What do we know of their effects on common chronic diseases? *American Journal of Clinical Nutrition*. 2009; 89 (5): 1607–1612. DOI: 10.3945/ajcn.2009.26736K.
 34. Chiu T.H., Lin M.N., Pan W.H., Chen Y.C., Lin C.L. Vegetarian diet, food substitution, and nonalcoholic fatty liver. *Tzu. Chi Med. J.* 2018; 30 (2): 102–109. DOI: 10.4103/tcmj.tcmj_109_17.
 35. Choi S.H., Oh D.J., Kwon K.H., Lee J.K., Koh M.S., Lee J.H., Kang H.W. A vegetarian diet does not protect against nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): A cross-sectional study between Buddhist priests and the general population. *Turkish J. Gastroenterol.* 2015; 26 (4): 336–343. DOI: 10.5152/tjg.2015.0046.
 36. Alferink L.J.M., Kieft-De Jong J.C., Erler N.S., Veldt B.J., Schoufour J.D., De Knegt R.J., Ikram M.A., Metselaar H.J., Janssen H.L.A., Franco O.H., Darwish M.S. Association of dietary macronutrient composition and non-alcoholic fatty liver disease in an ageing population: The Rotterdam Study. *Gut*. 2019; 68 (6): 1088–1098. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-315940.
 37. Anania C., Massimo Perla F., Olivero F., Pacifico L., Chiesa C. Mediterranean diet and nonalcoholic fatty liver disease. *World*

- Journal of Gastroenterology*. 2018; 24 (19): 2083–2094. DOI: 10.3748/wjg.v24.i19.2083.
38. Serra-Majem L., Ortiz-Andrellucchi A., Sánchez-Villegas A. Mediterranean diet. Encyclopedia of Food Security and Sustainability. 2018. DOI: 10.1016/B978-0-08-100596-5.22054-4.
 39. Papamiltiadous E.S., Roberts S.K., Nicoll A.J., Ryan M.C., Itsiopoulos C., Salim A., Tierney A.C. A randomised controlled trial of a Mediterranean Dietary Intervention for Adults with Non Alcoholic Fatty Liver Disease (MEDINA): Study protocol. *BMC Gastroenterol*. 2016; 16: 14. DOI: 10.1186/s12876-016-0426-3.
 40. Teixeira J.S., Campos A.B.F., Cordeiro A., Pereira S.E., Saboya C.J., Ramalho A. Vitamin D nutritional status and its relationship with metabolic changes in adolescents and adults with severe obesity. *Nutr. Hosp*. 2018; 35 (4): 847–853. DOI: 10.20960/nh.1657.
 41. Cordeiro A., Pereira S., Saboya C.J., Ramalho A. Relationship between nonalcoholic fatty liver disease and vitamin D nutritional status in extreme obesity. *Can. J. Gastroenterol. Hepatol*. 2017; 2017: 9456897. DOI: 10.1155/2017/9456897.
 42. Villaça Chaves G., Pereira S.E., Saboya C.J., Ramalho A. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with the nutritional status of vitamin A in individuals with class III obesity. *Obes. Surg*. 2008; 18 (4): 78–85. DOI: 10.1007/s11695-007-9361-2.
 43. Moscatello S., Di Luzio R., Bugianesi E., Suppini A., Hickman I.J., Di Domizio S., Dalle Grave R., Marchesini G. Cognitive-behavioral treatment of nonalcoholic fatty liver disease: A propensity score-adjusted observational study. *Obesity*. 2011; 19 (4): 763–770. DOI: 10.1038/oby.2010.254.
 44. Greaves C.J., Sheppard K.E., Abraham C., Hardeman W., Roden M., Evans P.H., Schwarz P. Systematic review of reviews of intervention components associated with increased effectiveness in dietary and physical activity interventions. *BMC Public Health*. 2011; 11: 119. DOI: 10.1186/1471-2458-11-119.
 45. Kistler K.D., Brunt E.M., Clark J.M., Diehl A.M., Sallis J.F., Schwimmer J.B. Physical activity recommendations, exercise intensity, and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Am. J. Gastroenterol*. 2011; 106 (3): 460–468. DOI: 10.1038/ajg.2010.488.
 46. Zelber-Sagi S., Nitzan-Kaluski D., Goldsmith R., Webb M., Zvibel I., Goldiner I., Blendis L., Halpern Z., Oren R. Role of leisure-time physical activity in nonalcoholic fatty liver disease: A population-based study. *Hepatology*. 2008; 48 (6): 1791–1798. DOI: 10.1002/hep.22525.
 47. Anderson E.L., Howe L.D., Jones H.E., Higgins J.P.T., Lawlor D.A., Fraser A. The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015; 10 (10): e0140908. DOI: 10.1371/journal.pone.0140908.
 48. Lavine J.E., Schwimmer J.B., Van Natta M.L., Molleston J.P., Murray K.F., Rosenthal P., Abrams S.H., Scheimann A.O., Sanyal A.J., Chalasani N., Tonascia J., Ünalp A., Clark J.M., Brunt E.M., Kleiner D.E., Hoofnagle J.H., Robuck P.R. Effect of Vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents the tonic randomized controlled trial. *JAMA*. 2011; 305 (16): 1659–1668. DOI: 10.1001/jama.2011.520.
 49. Younossi Z., Tacke F., Arrese M., Chander Sharma B., Mostafa I., Bugianesi E., Wai-Sun Wong V., Yilmaz Y., George J., Fan J., Vos M.B. Global perspectives on nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2019; 69 (6): 2672–2682. DOI: 10.1002/hep.30251.
 50. Hattar L.N., Wilson T.A., Tabotabo L.A., Smith E.O.B., Abrams S.H. Physical activity and nutrition attitudes in obese hispanic children with non-alcoholic steatohepatitis. *World J. Gastroenterol*. 2011; 17 (39): 4396–4403. DOI: 10.3748/wjg.v17.i39.4396.
 51. Kwak M.S., Kim D., Chung G.E., Kim W., Kim Y.J., Yoon J.H. Role of physical activity in nonalcoholic fatty liver disease in terms of visceral obesity and insulin resistance. *Liver Int*. 2015; 35 (3): 944–952. DOI: 10.1111/liv.12552.
 52. Golabi P., Otgonsuren M., Cable R., Felix S., Koenig A., Sayiner M., Younossi Z.M. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is associated with impairment of Health Related Quality of Life (HRQOL). *Health Qual Life Outcomes*. 2016; 14: 18. DOI: 10.1186/s12955-016-0420-z.
 53. Гаус О.В., Ахмедов В.А. Влияние метаболического синдрома на состояние паренхимы печени и билиарной системы у пациентов с желчнокаменной болезнью. *Уральский медицинский журнал*. 2015; 1 (124): 132–137.
 54. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E., Diehl A.M., Brunt E.M., Cusi K., Charlton M., Sanyal A.J. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*. 2012; 55 (6): 2005–2023. DOI: 10.1002/hep.25762.
 55. Katsagoni C.N., Georgoulis M., Papatheodoridis G.V., Panagiotakos D.B., Kontogianni M.D. Effects of lifestyle interventions on clinical characteristics of patients with non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Metabolism*. 2017; 68: 119–132. DOI: 10.1016/j.metabol.2016.12.006.
 56. Medrano M., Cadenas-Sanchez C., Álvarez-Bueno C., Cavero-Redondo I., Ruiz J.R., Ortega F.B., Labayen I. Evidence-Based Exercise Recommendations to Reduce Hepatic Fat Content in Youth- a Systematic Review and Meta-Analysis. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2018; 61 (2): 222–231. DOI: 10.1016/j.pcad.2018.01.013.
 57. Hashida R., Kawaguchi T., Bekki M., Omoto M., Matsuse H., Nago T., Takano Y., Ueno T., Koga H., George J., Shiba N., Torimura T. Aerobic vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *J. Hepatol*. 2017; 66 (1): 142–152. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.08.023.
 58. Golabi P., Locklear C.T., Austin P., Afdhal S., Byrns M., Gerber L., Younossi Z.M. Effectiveness of exercise in hepatic fat mobilization in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review. *World Journal of Gastroenterology*. 2016; 22 (27): 6318–6327. DOI: 10.3748/wjg.v22.i27.6318.
 59. Kantartzis K., Thamer C., Peter A., Machann J., Schick F., Schraml C., Königsrainer A., Königsrainer I., Kröber S., Niess A., Fritsche A., Häring H.U., Stefan N. High cardiorespiratory fitness is an independent predictor of the reduction in liver fat during a lifestyle intervention in non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*. 2009; 58 (9): 1281–1288. DOI: 10.1136/gut.2008.151977.

60. Liu W.Y., Lu D.J., Du X.M., Sun J.Q., Ge J., Wang R.W., Wang R., Zou J., Xu C., Ren J., Wen X.F., Liu Y., Cheng S.M., Tan X., Pekkala S., Munukka E., Wiklund P., Chen Y.Q., Gu Q., Xia Z.C., Liu J.J., Liu W.B., Chen X.B., Zhang Y.M., Li R., Borra R.J.H., Yao J.X., Chen P.J., Cheng S. Effect of aerobic exercise and low carbohydrate diet on pre-diabetic non-alcoholic fatty liver disease in postmenopausal women and middle aged men – The role of gut microbiota composition: Study protocol for the AELC randomized controlled trial. *BMC Public Health*. 2014; 14: 48. DOI: 10.1186/1471-2458-14-48.
61. Kawaguchi T., Shiba N., Maeda T., Matsugaki T., Takano Y., Itou M., Sakata M., Taniguchi E., Nagata K., Sata M. Hybrid training of voluntary and electrical muscle contractions reduces steatosis, insulin resistance, and IL-6 levels in patients with NAFLD: A pilot study. *J. Gastroenterol.* 2011; 46 (6): 746–757. DOI: 10.1007/s00535-011-0378-x.
62. Oh S., Maruyama T., Eguchi K., Shida T., Arai E., Isobe T., Okamoto Y., Shoda J. Therapeutic effect of hybrid training of voluntary and electrical muscle contractions in middle-aged obese women with nonalcoholic fatty liver disease: A pilot trial. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2015; 11: 371–380. DOI: 10.2147/TCRM.S75109.
63. Hallsworth K., Fattakhova G., Hollingsworth K.G., Thoma C., Moore S., Taylor R., Day C.P., Trenell M.I. Resistance exercise reduces liver fat and its mediators in non-alcoholic fatty liver disease independent of weight loss. *Gut*. 2011; 60 (9): 1278–1283. DOI: 10.1136/gut.2011.242073.
64. Strasser B., Siebert U., Schobersberger W. Resistance training in the treatment of the metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of the effect of resistance training on metabolic clustering in patients with abnormal glucose metabolism. *Sports Medicine*. 2010; 40 (5): 397–415. DOI: 10.2165/11531380-000000000-00000.
65. Strasser B., Arvandi M., Siebert U. Resistance training, visceral obesity and inflammatory response: A review of the evidence. *Obesity Reviews*. 2012; 13 (7): 578–591. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2012.00988.x.
66. Baba C.S., Alexander G., Kalyani B., Pandey R., Rastogi S., Pandey A., Choudhuri G. Effect of exercise and dietary modification on serum aminotransferase levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2006; 21 (1 Pt 1): 191–198. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2005.04233.x.
67. Lazo M., Solga S.F., Horska A., Bonekamp S., Diehl A.M., Brancati F.L., Wagenknecht L.E., Pi-Sunyer F.X., Kahn S.E., Clark J.M. Effect of a 12-month intensive lifestyle intervention on hepatic steatosis in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2010; 33 (10): 2156–2163. DOI: 10.2337/dc10-0856.
68. Promrat K., Kleiner D.E., Niemeier H.M., Jackvony E., Kearns M., Wands J.R., Fava J.L., Wing R.R. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2010; 51 (1): 121–129. DOI: 10.1002/hep.23276.
69. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E., Charlton M., Cusi K., Rinella M., Harrison S.A., Brunt E.M., Sanyal A.J. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018; 67 (1): 328–357. DOI: 10.1002/hep.29367.
70. Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med. Care*. 1986; 24 (1): 67–74. DOI: 10.1097/00005650-198601000-00007.
71. Tan X., Patel I., Chang J. Review of the four item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-4) and eight item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8). *Inov. Pharm.* 2014; 5 (3): 1–8. DOI: 10.24926/iip.v5i3.347.
72. Morisky D., Ang A., Krousel-Wood M., Ward H.J. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J. Clin. Hypertens.* 2008; 10 (5): 348–354. DOI: 10.1111/j.1751-7176.2008.07572.x.
73. Николаев Н.А., Мартынов А.И., Драпкина О.М., Ливзан М.А., Моисеев С.В., Скирденко Ю.П., Бунова С.С., Викторова И.А., Задионченко В.С., Лазебник Л.Б., Малавин А.Г., Нелидова А.В., Нечаева Г.И., Пушкарева Л.А., Ребров А.П., Сайфутдинов Р.И., Совакин В.И., Терентьев В.П., Тюрин В.П., Уразов В.П., Федосеев Г.Б., Ягода А.В., Якушин С.С., Ясницкий Л.Н. Первый российский консенсус по количественной оценке приверженности лечению (одобрен XII Национальным конгрессом терапевтов. Москва, 22–24 ноября 2017 г.). *Терапия*. 2018; 5: 11–32. DOI: 10.18565/therapy.2018.5.11-32.
74. Николаев Н.А., Скирденко Ю.П. Российский универсальный опросник количественной оценки приверженности к лечению (КОП-25). *Клиническая фармакология и терапия*. 2018; 27 (1): 74–78.
75. Trichopoulou A., Costacou T., Bamia C., Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 2599–2608. DOI: 10.1056/NEJMoa025039.
76. Panagiotakos D.B., Pitsavos C., Stefanadis C. Dietary patterns: A Mediterranean diet score and its relation to clinical and biological markers of cardiovascular disease risk. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2006; 16 (8): 559–568. DOI: 10.1016/j.numecd.2005.08.006.
77. Tur J.A., Romaguera D., Pons A. The Diet Quality Index-International (DQI-I): is it a useful tool to evaluate the quality of the Mediterranean diet? *Br. J. Nutr.* 2005; 93 (3): 369–376. DOI: 10.1079/bjn20041363.
78. Kim S., Haines P.S., Siega-Riz A.M., Popkin B.M. The Diet Quality Index-International (DQI-I) provides an effective tool for cross-national comparison of diet quality as illustrated by China and the United States. *J. Nutr.* 2003; 133 (11): 3476–3484. DOI: 10.1093/jn/133.11.3476.
79. Mathurin P., Hollebecque A., Arnalsteen L., Buob D., Letteurtre E., Caiazzo R., Pigeyre M., Verkindt H., Dharancy S., Louvet A., Romon M., Pattou F. Prospective Study of the Long-Term Effects of Bariatric Surgery on Liver Injury in Patients Without Advanced Disease. *Gastroenterology*. 2009; 137 (2): 532–540. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.04.052.
80. Kral J.G., Thung S.N., Biron S., Hould F.S., Lebel S., Marceau S., Simard S., Marceau P. Effects of surgical treatment of the metabolic syndrome on liver fibrosis and cirrhosis. *Surgery*. 2004; 135 (1): 48–58. DOI: 10.1016/j.surg.2003.10.003.

Вклад авторов

Скирденко Ю.П., Николаев Н.А. – разработка концепции и дизайна. Андреев К.А., Горбенко А.В., Федорин М.М. – анализ и интерпретация данных. Ливзан М.А., Кролевец Т.С. – обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания. Окончательное утверждение для публикации рукописи – все авторы.

Сведения об авторах

Андреев Кирилл Андреевич, инспектор, управление по развитию регионального здравоохранения и медицинской деятельности, ОмГМУ, г. Омск. ORCID 0000-0001-9976-573X.

Скирденко Юлия Петровна, канд. мед. наук, ассистент кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии, ОмГМУ, г. Омск. ORCID 0000-0002-6225-2444.

Николаев Николай Анатольевич, д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии, проректор по медицинской деятельности и региональному здравоохранению, ОмГМУ, г. Омск. ORCID 0000-0002-3758-4930.

Ливзан Мария Анатольевна, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, ректор ОмГМУ, г. Омск. ORCID 0000-0002-6581-7017.

Горбенко Александр Васильевич, инспектор, управление по развитию регионального здравоохранения и медицинской деятельности, ОмГМУ, г. Омск. ORCID 0000-0001-9703-9371.

Федорин Максим Михайлович, инспектор, управление по развитию регионального здравоохранения и медицинской деятельности, ОмГМУ, г. Омск. ORCID 0000-0002-0238-4664.

Кролевец Татьяна Сергеевна, канд. мед. наук, ассистент кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии, ОмГМУ, г. Омск. ORCID 0000-0002-7452-7230.

(✉) **Андреев Кирилл Андреевич**, e-mail: kivi2104@gmail.com

Поступила в редакцию 17.08.2020

Подписана в печать 28.12.2020

Гендерные аспекты развития уролитиаза у пациентов с метаболическим синдромом

**Беспалова И.Д.¹, Бощенко В.С.¹, Кошавцева Ю.И.¹, Цой А.В.², Тетенева А.В.¹,
Месько П.Е.¹, Карзилов А.И.¹, Поровский Я.В.¹, Мишустина Е.Л.¹, Тетенев К.Ф.¹,
Калюжина Е.В.¹, Калюжин В.В.¹**

¹ Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

² Клиническая больница Святителя Луки
Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Чугунная, 46

РЕЗЮМЕ

В обзоре обобщены и проанализированы результаты отечественных и крупных зарубежных исследований последних лет, касающиеся гендерных особенностей эпидемиологии и механизмов развития метаболического синдрома и мочекаменной болезни как ассоциированного с ним заболевания. Глубокое понимание гендерных аспектов в патогенезе данных патологических процессов может лечь в основу разработки качественных диагностических алгоритмов и патогенетически обоснованных подходов к лечению.

Ключевые слова: метаболический синдром, уролитиаз, гендерные особенности.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Для цитирования: Беспалова И.Д., Бощенко В.С., Кошавцева Ю.И., Цой А.В., Тетенева А.В., Месько П.Е., Карзилов А.И., Поровский Я.В., Мишустина Е.Л., Тетенев К.Ф., Калюжина Е.В., Калюжин В.В. Гендерные аспекты развития уролитиаза у пациентов с метаболическим синдромом. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (4): 123–130. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-123-130>.

Gender aspects of urolithiasis development in patients with metabolic syndrome

**Bespalova I.D.¹, Boshchenko V.S.¹, Koshchavtseva Yu.I.¹, Tsoy A.V.², Teteneva A.V.¹, Mes-
ko P.E.¹, Karzilov A.I.¹, Porovskiy Ya.V.¹, Mishustina E.L.¹, Tetenev K.F.¹, Kalyuzhina E.V.¹,
Kalyuzhin V.V.¹**

¹ Siberian State Medical University (SSMU)
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

² St. Luke's Clinical Hospital
46, Chugunnaya Str., St. Petersburg, 194044, Russian Federation

✉ Беспалова Инна Давидовна, e-mail: innadave@mail2000.ru

ABSTRACT

The review summarizes and analyzes the results of domestic and major foreign studies of recent years concerning gender characteristics of the epidemiology and development mechanisms of metabolic syndrome and urolithiasis as an associated disease. A deep understanding of gender aspects in the pathogenesis of these pathologies can form the basis for development of high-quality diagnostic algorithms and pathogenetically grounded approaches to treatment.

Key words: metabolic syndrome, urolithiasis, gender characteristics.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

For citation: Беспалова И.Д., Бощенко В.С., Кошавцева Ю.И., Тсой А.В., Тетенева А.В., Меско П.Е., Карзилов А.И., Поровский Я.В., Мистустина Е.Л., Тетенев К.Ф., Калыужина Е.В., Калыужин В.В. Gender aspects of urolithiasis development in patients with metabolic syndrome. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (4): 123–130. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-123-130>.

На протяжении четырех десятилетий интерес широкого круга клиницистов и исследователей к проблеме метаболического синдрома (МС) продолжает расти. Это обусловлено, в первую очередь, ростом его социальной и медицинской значимости, связанной с высокой распространенностью и негативными последствиями. Результаты последних эпидемиологических исследований на всех континентах мира позволяют установить глобальную тенденцию к увеличению распространения МС в популяции взрослого населения земного шара, значительная часть которого – лица трудоспособного возраста.

Концепция МС, объединившая в конце прошлого столетия интересы терапевтов, кардиологов и эндокринологов, состоит в признании существования кластера факторов, имеющих общую патогенетическую основу. Данный симптомокомплекс, по мнению большинства исследователей, представляет собой совокупность факторов риска развития, тяжелого течения и осложнений большого ряда социально значимых заболеваний, определяющих в настоящее время структуру заболеваемости, инвалидности и смертности населения. Известно также, что МС и его компоненты (абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, нарушения липидного, углеводного и пуринового обменов и вялотекущее воспаление) негативно влияют на качество жизни пациентов, что еще больше увеличивает его социальную значимость [1, 2]. Список заболеваний и патологических состояний, в основе развития которых лежат модифицируемые факторы, объединенные рамками МС, продолжает существенно дополняться. К числу патологических состояний, ассоциированных с МС, кроме заболеваний сердечно-сосудистой системы и диабета (СД) 2-го типа относят и мочекаменную болезнь (МКБ).

МКБ считается одним из широко распространенных хронических заболеваний. По данным ряда последних эпидемиологических исследований, его распространенность варьирует от 3,5 до 9,6% [3–6] и составляет около 40% от всех заболеваний мочевыводящих путей. При этом обращают внимание на значительные различия этого показателя не только в разных странах, но и в разных социальных группах. Отмечается стойкая тенденция к росту частоты выявления МКБ среди населения, которая не зависит от возраста, пола и расовой принадлежности [5]. Социальная значимость данного заболевания определяется не только его высоким удельным весом в структуре заболеваемости, но и склонностью к рецидивирующему течению, большой частотой неотложных состояний и инвалидизации, при этом существующие способы удаления конкрементов не избавляют пациентов от повторного уролитиаза [7, 8].

Единой точки зрения на патогенез МКБ до сих пор не существует. Развитие данного заболевания объясняют как сложными физико-химическими процессами, происходящими в организме в целом, так и непосредственно в мочевыводящих путях и почках. Уролитиаз в настоящее время рассматривают как многофакторный патологический процесс, являющийся следствием нарушения уродинамики, генетических, гормональных и метаболических нарушений [9]. В этиологии МКБ значительную роль играют так называемые немодифицируемые факторы, такие как половая принадлежность, этнические и генетические особенности, географическое расположение [6]. Однако именно возрастающая роль «модифицируемых» факторов риска во взаимосвязи с ростом заболеваемости МКБ в настоящее время объясняет большой интерес исследователей к изучению

влияния таких факторов, как ожирение, СД и метаболический синдром, на процессы формирования мочевых камней для улучшения качества диагностики и разработки эффективных способов медикаментозной и немедикаментозной коррекции [10].

Впервые данные о взаимосвязи МКБ и МС были опубликованы в 2008 г. американскими исследователями, которые продемонстрировали тесную корреляцию между выраженностью симптомов МС и случаями мочекаменной болезни. При этом наличие у пациентов одновременно четырех и более компонентов МС, диагностированного согласно критериям National Cholesterol Education Program (NCEP), повышало риск развития МКБ примерно в 2 раза [11].

Позже были представлены результаты масштабного исследования, проведенного в Южной Корее в медицинском центре «Асан». Были обследованы 34 895 человек, которые прошли общие скрининг-тесты, включавшие в себя антропометрию, анализ крови, мочи, рентгенографическое исследование органов грудной клетки, исследование функции внешнего дыхания и электрокардиограмму. Наличие МС определялось также согласно критериям NCEP. Наличие камней в почках оценивали с помощью компьютерной томографии или ультразвукового исследования.

Из всех обследованных камни почек были выявлены у 839 (2,4%), МС диагностирован у 4 779 (13,7%) человек. Вероятность формирования конкрементов увеличивалась с ростом квинтиля окружности талии и уровня систолического/диастолического артериального давления ($p < 0,001$). Возраст, пол, гипертония и метаболический статус были независимыми факторами риска для возникновения уролитиаза. Наличие МС имело коэффициент вероятности 1,25 (95%-й доверительный интервал (ДИ) 1,03–1,50) для формирования мочекаменной болезни. У обследуемых с артериальной гипертензией коэффициент вероятности наличия камней в почках составил 1,47 (95%-й ДИ 1,25–1,71) по сравнению с таковой для лиц без гипертонии после корректировки на другие переменные [12].

В Иранской популяции распространенность МКБ составила 14,53%, при этом пациенты с уролитиазом были значительно моложе, имели более высокий индекс массы тела и уровень мочевой кислоты в крови по сравнению со средними показателями в общей популяции [13]. Китайскими исследователями установлено, что при наличии уролитиаза МС выявляется в 1,74 раза чаще. Обнаружена статистически значимая взаимосвязь между этими патологическими процессами, сила которой возрастала с увеличением количества компонентов МС [14].

В настоящее время в патогенезе уролитиаза при

МС доказано участие следующих факторов: инсулинорезистентности, гиперурикемии и высокого уровня свободных жирных кислот. Гиперурикемия – довольно частое явление в практике врача. Бессимптомное увеличение концентрации мочевой кислоты в крови имеют 5–8% в популяции. Тесная взаимосвязь уровня этого показателя в крови с компонентами МС позволила считать гиперурикемию одним из проявлений этого симптомокомплекса [15, 16]. Значительно чаще у пациентов с МС обнаруживают конкременты, происходящие из солей мочевой кислоты. У лиц, страдающих СД 2-го типа, частота встречаемости уратного нефролитиаза в 6 раз выше, чем у пациентов из общей популяции [17].

Одним из ключевых механизмов образования мочекислых камней, наряду с уменьшением диуреза и гиперурикозурии, является кислая реакция мочи, что является следствием инсулинорезистентности. Инсулинорезистентность снижает продукцию и транспорт аммония, что приводит к изменению pH мочи в сторону окисления. Свободные жирные кислоты высвобождаются из жировой ткани при висцеральном ожирении, что способствует увеличению продукции глюкозы, триглицеридов, липопротеидов очень низкой плотности и липопротеидов низкой плотности и снижению продукции липопротеидов высокой плотности в печени, что лежит в основе развития инсулинорезистентности и характеризует дислипидемию.

Кальций-оксалатный уролитиаз – наиболее часто встречающаяся форма МКБ [17], и патогенетическая взаимосвязь его с МС очень сложная. Нередко роль МС как фактора риска формирования кальций-оксалатных камней считается несущественной. Патогенез кальций-оксалатного нефролитиаза включает в себя повышенную экскрецию предикторов литогенеза: оксалатов, кальция, мочевой кислоты и других при снижении экскреции цитратов, выполняющих роль ингибиторов камнеобразования, из-за чего происходит снижение кислотности мочи, усиление образования бляшек Рэндалла и воспалительное повреждение эпителия почечных канальцев вследствие окислительного стресса, связанного с инсулинорезистентностью [18].

Кроме того, в механизмах кальций-оксалатного уролитиаза у больных с МС большее значение имеет наличие ожирения и связанного с ним нарушения липидного обмена и хронического вялотекущего воспаления, в отличие от уратного литиаза, где основным патогенетическим фактором считают инсулинорезистентность. Экспериментальные исследования и клинические наблюдения свидетельствуют о негативном влиянии дислипидемии на функцию

канальцев почек с развитием гиперкальциурии, гипероксалурии, гиперфосфатурии при снижении уровня цитратов в моче, что характеризует повышение литогенных свойств мочи. Получены также данные, подтверждающие взаимосвязь и других компонентов МС и оксалатного уролитиаза. Была описана положительная корреляция между индексом массы тела (ИМТ) и экскрецией кальция и оксалатов и отрицательная – между ИМТ и экскрецией цитрата.

Изучая эпидемиологию, клиническую картину и патогенез МС и МКБ, как ассоциированного с ним заболевания, внимание ряда исследователей было обращено на гендерные особенности развития метаболических нарушений, понимание которых позволило бы эффективнее осуществлять подбор патогенетически обоснованной терапии пациентам. Гендерные различия в эпидемиологических показателях МС характеризуются более ранним (после 30 лет) появлением у мужчин абдоминального ожирения и, как следствие, риском возникновения атеросклероза разной локализации и других патологических состояний. Для женщин проблема МС и возникновение связанных с ним заболеваний становится в большей степени актуальной в период менопаузы. Эти особенности связаны, с одной стороны, с влиянием половых гормонов: стимулирующим действием эстрогенов и прогестерона и подавляющим действием тестостерона, с другой – с особенностями распределения жировой ткани, поскольку хорошо известны морфофункциональные особенности жировой ткани подкожно-жировой клетчатки и висцерального жира. Согласно липокиновой теории, белая жировая ткань считается эндокринным органом, синтезирующим большое количество биологически активных веществ – адипокинов, которые реализуют свое системное действие путем участия в регуляции разнообразных функций организма [19–25].

В настоящее время считают, что в патогенезе МС и ассоциированных с ним патологических состояний большое значение имеет адипокиновый дисбаланс, основным проявлением которого являются гипoadипонектинемия, гиперлептинемия и лептинорезистентность. При этом адипокиновый дисбаланс также имеет гендерные особенности [26]. Имеются данные литературы, подтверждающие статистически значимое преобладание концентраций адипонектина [27, 28], лептина [29, 30] и резистина [31] у женщин. При этом некоторыми исследователями были установлены гендерные особенности взаимосвязи ряда адипокинов как с инсулинорезистентностью [32], так и с другими клинико-метаболическими показателями, включавшими маркеры острой фазы воспаления [26].

Воспалительный процесс и окислительный стресс, значительная роль которых в механизмах, ассоциированных с МС патологических состояний, доказана, также регулируется адипокинами. Взаимосвязь клинико-лабораторных симптомов метаболического синдрома (выраженность абдоминального ожирения, артериальной гипертензии, нарушение углеводного обмена), активности воспалительного процесса и активации свободнорадикального окисления с адипокиновым дисбалансом имеет гендерные особенности. Для мужчин определяющее значение в этой взаимосвязи имеет гипoadипонектинемия, для женщин – гиперлептинемия [26]. Гендерные особенности развития МКБ имеют многоаспектный характер.

Были изучены гендерные различия в концентрации мочи, что может влиять на распространенность мочекаменной болезни у мужчин и женщин. Установлено, что как у здоровых лиц, так и у пациентов с сахарным диабетом и (или) хронической болезнью почек осмоляльность мочи, расчетная осмоляльность мочи и относительный индекс концентрации мочи (креатинин мочи/креатинин плазмы) были выше у мужчин, чем у женщин [33]. Осмоляльность мочи увеличивается после нагрузки белком [34]. Осмоляльность мочи у мужчин уже выше до полового созревания, что не обнаружено у женщин. Поэтому маловероятно, что половые гормоны напрямую влияют на концентрацию мочи. Сравнительный анализ концентрации ряда электролитов в моче показал, что экскреция кальция и оксалатов была существенно выше у мужчин, а уровень цитрата – у женщин ($p < 0,05$). Эти данные свидетельствуют о том, что более низкие концентрации кальция и оксалата и более высокая экскреция цитрата могут уменьшать риск формирования камней у женщин [35].

Обнаружены сезонные колебания факторов риска формирования мочекаменной болезни. И у мужчин, и у женщин имело место умеренное истощение натрия летом с соответствующим снижением кальция в моче, при этом у мужчин отмечалось значительное уменьшение объема мочи, сопровождающееся повышением концентрации оксалата кальция. У женщин же уровень оксалата кальция был максимальным в начале зимы, как из-за уменьшения объема мочи, так и за счет увеличения экскреции кальция с мочой. Снижение pH мочи в обеих гендерных группах наблюдалось в течение лета, но у мужчин уровень pH был существенно ниже, главным образом, за счет высокой концентрации мочевой кислоты [36]. Таким образом, риск камнеобразования характеризуется сезонностью. У мужчин в летнее время отмечено увеличение концентрации оксалата кальция и моче-

вой кислоты, а у женщин высокий уровень оксалата кальция наблюдался в начале зимы.

Определены гендерные различия уровня вазопрессина, которые характеризовались более высокими значениями уровня этого показателя в плазме крови и моче мужчин, а также более высоким порогом чувствительности к осмотическим раздражителям у данной категории лиц [33]. На биологической модели животных подтверждена концепция половых различий в антидиуретической реактивности к эндогенному вазопрессину [37, 38]. Более высокие значения концентрации мочи могут быть фактором риска развития у мужчин мочекаменной болезни и (или) хронической болезни почек и артериальной гипертензии, что требует глубокого изучения.

Два больших исследования из Франции и Германии демонстрируют четкую гендерную корреляцию образования мочекаменной болезни во взаимосвязи с возрастом [39, 40]. В первое десятилетие жизни мочекаменная болезнь чаще встречается у мальчиков, тогда как во втором десятилетии девушки, согласно этим данным, страдают чаще [41]. Наибольшее число лиц с уролитиазом наблюдалось в возрастных группах 40–49 и 30–39 лет соответственно независимо от пола [39]. Итальянские исследователи установили, что процесс камнеобразования может быть результатом воздействия факторов окружающей среды, таких как пищевые привычки и образ жизни, в частности отмечают влияние повышенного потребления животного белка [42].

В Германии было проведено масштабное исследование более 200 тыс. композиций мочевого камня в течение почти 30 лет (с 1977 по 2006 г.). Общее соотношение мужчин и женщин с МКБ составило 2,4 : 1 и на протяжении всего исследования менялось: в 1977 г. – 1,86 : 1, а в 2006 г. – 2,7 : 1. При этом пик камнеобразования у женщин приходился на возрастной период 60–69 лет, а у мужчин наблюдалось плато в возрасте 30–69 лет [40]. Было также установлено, что кальцийсодержащие камни были широко распространены независимо от пола (у 84% мужчин и 81% женщин). Однако в возрастной группе 60–69 лет удельный вес мужчин среди больных мочекаменной болезнью с формированием кальциевых камней был в 3 раза выше, чем женщин.

Фосфат кальция в виде карбонатного апатита в 2 раза чаще встречается у женщин, чем у мужчин, и был третьим по распространенности в составе конкрементов после оксалата кальция моногидрата и оксалата кальция дигидрата. Гиперурикемия чаще наблюдалась у мужчин в соотношении 4 : 1 [40]. Заболеваемость уратным литиазом оставалась стабильной с общим показателем 11,7% у мужчин и 7,0% у женщин

с пиком заболеваемости в обеих группах в более старшем возрасте [40]. Было установлено, что 0–9,6% всех проанализированных камней являются цистиновыми. Уровень образования цистиновых камней оставался низким, данная форма уролитиаза встречалась у 0,4% у мужчин и 0,7% у женщин. Пик заболеваемости у женщин находился между 20 и 29 годами, а у мужчин возникал на 10 лет позже, между 30 и 29 годами соответственно [40].

Для изучения влияния на процессы камнеобразования компонентов МС во взаимосвязи с гендерными аспектами проведено исследование в детской популяции. В исследование были включены 94 ребенка (соотношение мальчиков и девочек 1 : 1,8), которые не принимали никаких лекарств и не соблюдали диету до лечения мочекаменной болезни [43]. У детей с избыточной массой тела были выявлены гипоцитратурия, гиперкальциурия и гипероксалурия по сравнению с детьми с нормальной массой.

Оценка факторов риска камнеобразования в обеих группах подтверждает, что избыточная масса тела может быть причиной образования камней у обоих полов. Точно так же A.L. Negri и соавт. [44] обнаружили, что с увеличением ИМТ у обоих полов было значительное увеличение экскреции мочевой кислоты и оксалата, но значительное снижение рН мочи отмечено только у мужчин. В другом исследовании, включавшем более чем 500 исследуемых с кальций-оксалатными конкрементами, обнаружена положительная взаимосвязь между ИМТ и уровнем экскреции оксалата с мочой у женщин и уровнем экскреции кальция с мочой у мужчин [45].

Чтобы определить, есть ли связь МКБ и ожирения, был проведен субанализ, который показал, что ожирение является фактором риска развития МКБ во всех возрастных и обеих гендерных группах, у лиц с гипертонической болезнью и сахарным диабетом. В рамках этого субанализа ожирение у женщин продемонстрировало наибольшую величину эффекта: женщины с ожирением были значительно более подвержены камнеобразованию, чем не страдающие ожирением (отношение шансов (ОШ) 1,35, 95%-й ДИ (1,33–1,37)). Этот эффект был меньше выражен у мужчин (ОШ 1,04, 95%-й (1,02–1,06)). Наличие избыточной массы тела у женщин увеличивало риск возникновения МКБ больше, чем любой другой показатель на 35% [46].

A. Trinchieri и соавт. провели исследование, целью которого являлась оценка влияния избыточной массы тела и ожирения на риск образования камней в почках у населения, придерживающегося средиземноморской диеты, а также выяснение механизмов, лежащих в основе повышенного риска МКБ,

наблюдаемой у лиц с ожирением [47]. Был проведен ретроспективный анализ данных 1 698 пациентов с МКБ (средний возраст $(45,9 \pm 14,6)$ года; 984 мужчины и 714 женщин), посещающих амбулаторные клиники в Милане и Флоренции, которые наблюдались в период с января 1986 г. по июнь 2014 г.

Итальянские ученые просмотрели записи и собрали данные относительно возраста, пола, массы тела, роста, состава конкрементов, связи с СД 2-го типа или подагрой и метаболического профиля суточной мочи. В исследуемой популяции избыточная масса тела и ожирение имели место у 40,7 и 8% мужчин и у 19,9 и 8,7% женщин соответственно [47]. Средний ИМТ пациентов с МКБ составил $24,5 \pm 7,5$ кг/м² [47]. Значения ИМТ положительно коррелировали с возрастом ($p = 0,000$), а средний ИМТ был выше у мужчин, чем у женщин ($(25,5 \pm 8,9)$ против $(23,2 \pm 4,4)$ кг/м²) [47]. У мужчин, страдающих МКБ, показатели избыточной массы тела и ожирения были выше, чем в общей популяции Италии в 2004 г. только для возрастной группы 25–44 лет [47].

Показатели избыточной массы тела и ожирения значительно различались у пациентов с различным химическим составом конкрементов. В частности, у пациентов с уратными камнями показатели избыточной массы тела и ожирения были выше, чем у пациентов с кальциевыми камнями или другими типами камней [47]. Кроме того, показатели, характеризующие СД 2-го типа и подагру, были значительно выше у пациентов с избыточной массой тела и ожирением. Также у данной категории пациентов экскреция с мочой факторов риска формирования камней, таких как кальций, оксалаты и ураты, а также ингибирующих веществ, таких как цитрат, была значительно выше, чем у пациентов с нормальной или недостаточной массой тела. Распространенность избыточной массы тела и ожирения у пациентов с уролитиазом в стране, потребляющей средиземноморскую диету, не выше, чем в общей популяции [47].

Существует все больше доказательств, предполагающих взаимосвязь между резистентностью к инсулину или СД 2-го типа и мочекаменной болезнью. Чтобы оценить это отношение, было проведено исследование трех больших когорт, включающих более 200 тыс. участников: Исследование здоровья медсестер (I) (пожилые женщины), Исследование здоровья медсестер (II) (молодые женщины) и Последующее исследование здоровья медицинских работников (мужчины) [48]. Ассоциацию между СД и нефролитиазом изучали в течение 44 лет наблюдения. Анализ результатов в перечисленных выше группах показал относительный риск распространенности мочекаменной болезни 1,67 у молодых

женщин с диабетом, 1,38 у женщин с диабетом старшего возраста и 1,31 у мужчин с диабетом.

Относительный риск возникновения МКБ у участников с СД по сравнению с участниками без СД был 1,60 у молодых женщин, 1,29 у пожилых женщин и 0,81 у мужчин [48]. Выявлено, что не только СД 2-го типа ассоциируется с повышенным риском МКБ, но и МКБ в анамнезе увеличивает вероятность постановки диагноза СД 2-го типа в дальнейшем. Авторы считают целесообразным у новых больных МКБ проводить диагностику на предмет СД [48]. Это подтверждается исследованием, которое обнаружило, что доля камней мочевого кислоты в 2,2 раза выше у пациентов с СД 2-го типа, чем у пациентов с МКБ без СД, с статистически значимым преобладанием у женщин, чем у мужчин (3,8 против 1,7) ($p = 0,003$) [49].

Обзор литературы показал, что в механизмах развития МС и МКБ как ассоциированном с ним заболеванием существенное значение имеют гендерные аспекты, дальнейшее изучение и понимание которых необходимо при разработке качественных диагностических алгоритмов и патогенетически обоснованных подходов к лечению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беспалова И.Д., Бычков В.А., Калюжин В.В., Рязанцева Н.В., Медянцев Ю.А., Осихов И.А., Мурашев Б.Ю. Качество жизни больных гипертонической болезнью с метаболическим синдромом: взаимосвязь с маркерами системного воспаления. *Бюллетень сибирской медицины*. 2013; 12 (6): 5–15. DOI: 10.20538/1682-0363-2013-6-5-11.
2. Беспалова И.Д., Калюжин В.В., Рязанцева Н.В., Медянцев Ю.А., Осихов И.А., Мурашев Б.Ю. Влияние гиперлептинемии на качество жизни больных гипертонической болезнью с метаболическим синдромом. *Артериальная гипертензия*. 2013; 19 (5): 428–434. DOI: 10.18705/1607-419X-2013-19-5-428-424.
3. Curhan G., Goldfarb D. Epidemiology of stone disease. *Urol. Clin. North Am.* 2007; 34 (3): 287–293. DOI: 10.1016/j.ucl.2007.04.003.
4. Lieske J.C., Pena de la Vega L.S., Slezak J.M., Bergstralh E.J., Leibson C.L., Ho K.-L., Gettman M.T. Renal stone epidemiology in Rochester, Minnesota: an update. *Kidney Int.* 2006; 69 (4): 760–764. DOI: 10.1038/sj.ki.5000150.
5. Romero V., Akpınar H., Assimos D.G. Kidney stones: a global picture of prevalence, incidence, and associated risk factors. *Rev. Urol.* 2010; 12 (2-3): e86–96.
6. Scales C.D., Smith A.C., Hanley J.M., Saigal C.S. Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur. Urol.* 2012; 62 (1): 160–165. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.03.052.
7. Гудков А.В., Бощенко В.С., Афонин В.Я., Лозовский М.С. Зависимость эффективности и безопасности ретроградной контактной электроимпульсной уретеролитотрипсии от расположения и размеров конкремента. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2013; 3: 100–106.

8. Шестаев А.Ю., Паронников М.В., Протошак В.В., Бабкин П.А., Гулько А.М., Кубин Н.Д. Эффективность противорецидивной терапии у больных мочекаменной болезнью и метаболическим синдромом. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2013; 5 (2): 85–89.
9. Гаджиев Н.К., Малхасян В.А., Мазуренко Д.А., Гусейнов М.А., Тагиров Н.С. Мочекаменная болезнь и метаболический синдром. Патопизиология камнеобразования. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2018; 1: 66–75. DOI: 10.29188/2222-8543-2018-9-1-66-75.
10. Голованов С.А., Сивков А.В., Анохин Н.В., Дрожжева В.В. Индекс массы тела и химический состав мочевых камней. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2015; (4): 94–99.
11. West B., Luke A., Durazo-Arvizu R.A., Cao G., Shoham D., Kramer H. Metabolic syndrome and self-reported history of kidney stones: the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) 1988–1994. *Am. J. Kidney Dis.* 2008; 51 (5): 741–747. DOI: 10.1053/j.ajkd.2007.12.030.
12. Jeong I.G., Kang T., Bang J.K., Park J., Kim W., Hwang S.S., Kim H.K., Park H.K. Association between metabolic syndrome and the presence of kidney stones in a screened population. *Am. J. Kidney Dis.* 2011; 58 (3): 383–388. DOI: 10.1053/j.ajkd.2011.03.021.
13. Moudi E., Hosseini S.R., Bijani A. Nephrolithiasis in elderly population; effect of demographic characteristics. *J. Nephro-pathol.* 2017; 6 (2): 63–68. DOI: 10.15171/jnp.2017.11.
14. Lee Y.C., Huang S.P., Juan Y.S., Huang T.Y., Liu C.C. Impact of metabolic syndrome and its components on kidney stone in aging Taiwanese males. *Aging Male*. 2016; 19 (3): 197–201. DOI: 10.1080/13685538.2016.1174987.
15. Беспалова И.Д., Калюжин В.В., Медянцев Ю.А. Бессимптомная гиперурикемия как компонент метаболического синдрома. *Бюллетень сибирской медицины*. 2012; 11 (3): 14–17. DOI: 10.20538/1682-0363-2012-3-14-17.
16. Кобалава Ж.Д., Троицкая Е.А. Бессимптомная гиперурикемия и риск развития сердечно-сосудистых и почечных заболеваний. *Кардиология*. 2020; 60 (10): 113–121. DOI: 10.18087/cardio.2020.10.n1153.
17. Севостьянова О.А., Бощенко В.С., Осадчий В.К., Парначёв В.П., Полиенко А.К. Изучение минерального состава и структуры уrolитов жителей Томского района (г. Томск). *Урология*. 2017; 2: 52–57. DOI: 10.18565/urol.2017.2.76-81.
18. Константинова О.В., Катибов М.И., Яненко Э.К., Калинин Д.Н., Гецаев Т.К. Ожирение и мочекаменная болезнь. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2013; 2: 65–67.
19. Солнцева А.В. Эндокринные эффекты жировой ткани. *Медицинские новости*. 2009; 3: 7–12.
20. Шварц В. Воспаление жировой ткани. Часть 1. Морфологические и функциональные проявления. *Проблемы эндокринологии*. 2009; 55 (4): 44–49. DOI: 10.14341/PROBL200955444-49.
21. Maury E., Brichard S.M. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2010; 314 (1): 1–16. DOI: 10.1016/j.mce.2009.07.031.
22. Васюкова О.В. Адипокины при ожирении у детей и подростков. *Проблемы эндокринологии*. 2012; 58 (4–2): 9–10.
23. Dunmore S.J., Brown J. The role of adipokines in β -cell failure of type 2 diabetes. *J. Endocrinol.* 2013; 216 (1): 37–45. DOI: 10.1530/JOE-12-0278.
24. Беспалова И.Д. Лептин как индуктор воспаления и окислительного стресса при метаболическом синдроме. *Бюллетень сибирской медицины*. 2014; 13 (1): 20–26. DOI: 10.20538/1682-0363-2014-1-20-26.
25. Беспалова И.Д., Рязанцева Н.В., Калюжин В.В., Дзюман А.Н., Осихов И.А., Медянцев Ю.А., Клиновицкий И.Ю., Мурашев Б.Ю., Афанасьева Д.С., Бычков В.А. Клинико-морфологические параллели при абдоминальном ожирении. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2014; 34 (4): 51–58.
26. Беспалова И.Д., Рязанцева Н.В., Калюжин В.В., Осихов И.А., Мурашев Б.Ю., Медянцев Ю.А., Рудницкий В.А. Гендерные особенности взаимосвязи гормональной активности жировой ткани и провоспалительного статуса при гипертонической болезни с метаболическим синдромом. *Бюллетень сибирской медицины*. 2014; 13 (5): 12–19. DOI: 10.20538/1682-0363-2014-5-12-19.
27. Laughlin G.A., Barret-Connor E., May S. Sex-specific determinants of serum adiponectin in older adults: the role endogenous sex hormones. *Int. J. Obes. (Lond.)*. 2007; 31 (3): 457–465. DOI: 10.1038/sj.ijo.0803427.
28. Донцов А., Васильева Л. Гендерные антропометрические и гормональные особенности при метаболическом синдроме. *Врач*. 2014; (7): 72–74.
29. Janeckova R. The role of leptin in human physiology and pathophysiology. *Physiol. Res.* 2001; 50 (5): 443–459.
30. Миняйлова Н.Н., Сундукова Е.Л., Ровда Ю.И. Гиперлептинемия и ее клинико-метаболические ассоциации при синдроме инсулинорезистентности у детей и подростков. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2009; 88 (6): 6–13.
31. Баранова А.В. Генетика адипокинов: секреторный дисбаланс жировой ткани как основа метаболического синдрома. *Генетика*. 2008; 44 (10): 1338–1355.
32. Бояринова М.А., Ротарь О.П., Ерина А.М. Гендерные особенности связи адипокинов с инсулинорезистентностью у пациентов с факторами риска. Материалы Российского национального конгресса кардиологов «Интеграция знаний в кардиологии». 2012: 82.
33. Perucca J., Bouby N., Valeix P., Bankir L. Sex difference in urine concentration across differing ages, sodium intake, and level of kidney disease. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2007; 292 (2): 700–705. DOI: 10.1152/ajpregu.00500.2006.
34. Hadj-Aissa A., Bankir L., Frayssse M., Bichet D.G., Laville M., Zech P., Pozet N. Influence of the level of hydration on the renal response to a protein meal. *Kidney Int.* 1992; 42 (5): 1207–1216. DOI: 10.1038/ki.1992.406.
35. Sarada B., Satyanarayana U. Urinary composition in men and women and the risk of urolithiasis. *Clin. Biochem.* 1991; 24 (6): 487–490. DOI: 10.1016/s0009-9120(05)80007-4.
36. Parks J.H., Barsky R., Coe F.L. Gender differences in seasonal variation of urine stone risk factors. *J. Urol.* 2003; 170 (Pt 1): 384–388. DOI: 10.1097/01.ju.0000071721.91229.27.

37. Wang Y.X., Crofton J.T., Liu H., Sato K., Brooks D.P., Share L. Estradiol attenuates the antidiuretic action of vasopressin in ovariectomized rats. *Am. J. Physiol.* 1995; 268 (Pt 2): 951–957. DOI: 10.1152/ajpregu.1995.268.4.R951.
38. Wang Y.X., Crofton J.T., Miller J., Sigman C.J., Liu H., Huber J.M., Brooks D.P., Share L. Sex difference in urinary concentrating ability of rats with water deprivation. *Am. J. Physiol.* 1996; 270 (Pt 2): 550–555. DOI: 10.1152/ajpregu.1996.270.3.R550.
39. Daudon M., Doré J.-C., Jungers P., Lacour B. Changes in stone composition according to age and gender of patients: a multivariate epidemiological approach. *Urol. Res.* 2004; 32 (3): 241–247. DOI: 10.1007/s00240-004-0421-y.
40. Knoll T., Schubert A.B., Fahlenkamp D., Leusmann D.B., Wendt-Nordahl G., Schubert G. Urolithiasis through the ages: data on more than 200,000 urinary stone analyses. *J. Urol.* 2011; 185 (4): 1304–1311. DOI: 10.1016/j.juro.2010.11.073.
41. Novak T.E., Lakshmanan Y., Trock B.J., Gearhart J.P., Matlaga B.R. Sex prevalence of pediatric kidney stone disease in the United States: an epidemiologic investigation. *Urology.* 2009; 74 (1): 104–107. DOI: 10.1016/j.urology.2008.12.079.
42. Trinchieri A., Coppi F., Montanari E., Del Nero A., Zanetti G., Pisani E. Increase in the prevalence of symptomatic upper urinary tract stones during the last ten years. *Eur. Urol.* 2000; 37 (1): 23–25. DOI: 10.1159/000020094.
43. Sarica K., Eryildirim B., Yencilek F., Kuyumcuoglu U. Role of overweight status on stone-forming risk factors in children: a prospective study. *Urology.* 2009; 73 (5): 1003–1007. DOI: 10.1016/j.urology.2008.11.038.
44. Negri A.L., Spivacow F.R., Del Valle E.E., Forrester M., Rosende G., Pinduli I. Role of overweight and obesity on the urinary excretion of promoters and inhibitors of stone formation in stone formers. *Urol. Res.* 2008; 36 (6): 303–307. DOI: 10.1007/s00240-008-0161-5.
45. Taylor E.N., Curhan G.C. Body size and 24-hour urine composition. *Am. J. Kidney Dis.* 2006; 48 (6): 905–915. DOI: 10.1053/j.ajkd.2006.09.004.
46. Nowfar S., Palazzi-Churas K., Chang D.C., Sur R.L. The relationship of obesity and gender prevalence changes in United States inpatient nephrolithiasis. *Urology.* 2011; 78 (5): 1029–1033. DOI: 10.1016/j.urology.2011.04.011.
47. Trinchieri A., Croppi E., Montanari E. Obesity and urolithiasis: evidence of regional influences. *Urolithiasis.* 2017; 45 (3): 271–278. DOI: 10.1007/s00240-016-0908-3.
48. Taylor E.N., Stampfer M.J., Curhan G.C. Diabetes mellitus and the risk of nephrolithiasis. *Kidney Int.* 2005; 68 (3): 1230–1235. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.00516.x.
49. Daudon M., Lacour B., Jungers P. High prevalence of uric acid calculi in diabetic stone formers. *Nephrol. Dial Transplant.* 2005; 20 (2): 468–469. DOI: 10.1093/ndt/gfh594.

Сведения об авторах

Беспалова Инна Давидовна, д-р мед. наук, профессор, кафедра госпитальной терапии, и.о. зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0002-4513-6329.

Бощенко Вячеслав Семенович, д-р мед. наук, профессор, кафедра общей и детской урологии-андрологии, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0002-2448-9870.

Кошавцева Юлия Игоревна, ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, СибГМУ, г. Томск.

Цой Алексей Валерьевич, врач-уролог, Клиническая больница Святителя Луки, г. Санкт-Петербург.

Тетенева Анна Валентиновна, д-р мед. наук, профессор, кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0002-4323-2798.

Месько Павел Евгеньевич, канд. мед. наук, доцент, кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0003-2183-4402.

Карзилов Александр Иванович, д-р мед. наук, профессор, кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0002-3919-720.

Поровский Ярослав Витальевич, д-р мед. наук, профессор, кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0003-3378-0608.

Мишустина Елена Львовна, канд. мед. наук, доцент, кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0003-2498-801X.

Тетенев Константин Федорович, канд. мед. наук, доцент, кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0001-5306-6589.

Калюжина Елена Викторовна, д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0002-7978-5327.

Калюжин Вадим Витальевич, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0001-9640-2028.

(✉) **Беспалова Инна Давидовна**, e-mail: innadave@mail2000.ru

Поступила в редакцию 22.01.2021

Подписана в печать 25.05.2021

Современные методы радионуклидной диагностики опухолей и неопухолевой патологии головного мозга

Зельчан Р.В.^{1,2}, Медведева А.А.¹, Рыбина А.Н.¹, Брагина О.Д.^{1,2}, Рябова А.И.¹, Чернов В.И.^{1,2}, Чойнзонов Е.Л.¹

¹ Научно-исследовательский институт (НИИ) онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5

² Национальный исследовательский Томский политехнический университет (НИ ТПУ)
Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 30

РЕЗЮМЕ

В обзоре обсуждается мировой опыт применения методов ядерной медицины в диагностике опухолей головного мозга и его неопухолевых изменений. Рассматриваются основные группы применяемых сегодня радиофармацевтических препаратов (РФП) для визуализации злокачественных опухолей головного мозга, диагностики когнитивных нарушений и нарушений системы нейротрансмиссии методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии и позитронно-эмиссионной томографии.

В сравнительном аспекте освещаются современные подходы к применению методов радионуклидной диагностики в нейроонкологии и неврологии, отражаются основные тенденции в производстве новых, более специфичных РФП для визуализации опухолей головного мозга различной степени злокачественности и диагностики неопухолевых заболеваний мозга. Обсуждаются преимущества и недостатки применяемых сегодня методик и РФП для визуализации заболеваний центральной нервной системы в зависимости от клинической ситуации и конкретных диагностических задач.

Представлены консолидированные рекомендации ведущих научных школ нейроонкологии по применению методов ядерной медицины у пациентов с опухолями головного мозга на этапах лечения и динамического наблюдения. Рассмотрен опыт отечественных научных школ в разработке РФП для нейроонкологии. Освещены особенности разработки и применения новых РФП у пациентов с опухолями головного мозга и нейродегенеративных заболеваний. Обзор выполнен на анализе литературы, входящей в базы данных Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health и РИНЦ.

Ключевые слова: ядерная медицина, опухоль головного мозга, деменция, радионуклидная диагностика, радиофармацевтический препарат.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках Федеральной целевой программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» по теме «Доклинические исследования радиофармацевтического препарата на основе меченой ^{99m}Tc производной глюкозы для радионуклидной диагностики онкологических заболеваний». Шифр «2015-14-№ 08-0008». Государственный контракт 14. № 08.11.0033 от 19.05.2015.

Для цитирования: Зельчан Р.В., Медведева А.А., Рыбина А.Н., Брагина О.Д., Рябова А.И., Чернов В.И., Чойнзонов Е.Л. Современные методы радионуклидной диагностики опухолей и неопухолевой патологии головного мозга. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (4): 131–142. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-131-142>.

Modern methods for radionuclide diagnosis of tumors and non-tumor pathologies of the brain

Zelchan R.V.^{1,2}, Medvedeva A.A.¹, Bragina O.D.^{1,2}, Ribina A.N.¹, Ryabova A.I.¹, Chernov V.I.^{1,2}, Choyznzonov E.L.¹

¹ Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMC), Russian Academy of Sciences 5, Kooperativny Str., Tomsk, 634009, Russian Federation

² National Research Tomsk Polytechnic University 30, Lenina Av., 634050, Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

The review analyzes the global experience in the application of nuclear medicine techniques for diagnosis of tumors and non-tumor pathologies of the brain. The main groups of radiopharmaceuticals currently used for imaging of malignant brain tumors and diagnosis of cognitive impairments and neurotransmitter system disturbances by means of single-photon emission computed tomography and positron emission tomography are described.

Modern approaches to the application of methods for radionuclide diagnosis in neuro-oncology and neurology are compared, and the main trends in production of new, more specific radiopharmaceuticals for visualizing brain tumors of various degrees of malignancy and diagnosing non-tumor pathologies of the brain are described. The review discusses the advantages and disadvantages of currently used techniques and radiopharmaceuticals for imaging of central nervous system disorders, depending on the clinical situation and specific diagnostic tasks.

In addition, the review presents consolidated recommendations of the leading scientific schools in neuro-oncology on the use of nuclear medicine techniques in patients with brain tumors at the stages of treatment and follow-up. The presented article examines the experience of domestic scientific schools in the development of radiopharmaceuticals for neuro-oncology. The features of the development and use of new radiopharmaceuticals in patients with brain tumors and neurodegenerative diseases are highlighted. The review is based on the analysis of literature included in the Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, and RSCI databases.

Key words: nuclear medicine, brain tumor, dementia, radionuclide diagnosis, radiopharmaceutical.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was carried out within the federal targeted program “Development of the pharmaceutical and medical industry in the Russian Federation up to 2020 and beyond” on the topic “Preclinical trials of the radiopharmaceutical on the basis of ^{99m}Tc-labeled glucose derivative for radionuclide diagnosis of cancers” (Code 2015-14-№ 08-0008. State contract 14. № 08.11.0033 of 19.05.2015).

For citation: Zelchan R.V., Medvedeva A.A., Bragina O.D., Ribina A.N., Ryabova A.I., Chernov V.I., Choyznzonov E.L. Modern methods for radionuclide diagnosis of tumors and non-tumor pathologies of the brain. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (4): 131–142. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-131-142>.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время ядерные технологии достаточно прочно закрепились в современной медицинской науке и практике ведущих клиник мира в целом и нашей страны в частности. Основной сферой применения методов ядерной медицины по-прежнему остается онкология, неврология и кардиология. Радионуклидные исследования успешно используются для первичной диагностики опухолей головного

мозга, оценки эффективности комбинированного лечения и как объективный метод контроля над заболеванием на этапах динамического наблюдения, а также для ранней диагностики нарушений нейротрансмиттерной системы центральной нервной системы и различных видов деменций [1–3].

Указанные методы позволяют изучать активность различных ферментов, синтез и метаболизм нейромедиаторов, плотность рецепторов и экспрессию различных генов [4–6]. Современные методики

радионуклидной визуализации дают возможность не только провести дифференциальную диагностику патологических изменений в головном мозге, но и уточнить их биологическую природу.

Согласно данным многочисленных исследований, наибольшее практическое применение для диагностики опухолей головного мозга методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) получили такие радиофармацевтические препараты (РФП), как ^{99m}Tc -МИБИ, ^{201}Tl -хлорид, меченные ^{123}I аминокислоты. При ОФЭКТ с ^{99m}Tc -МИБИ, как правило, удается визуализировать первичные злокачественные опухоли головного мозга и гиперваскуляризированные доброкачественные новообразования [7]. Основным лимитирующим фактором ОФЭКТ с ^{99m}Tc -МИБИ в визуализации опухолей головного мозга является выраженность кровотока в опухоли. Степень аккумуляции ^{99m}Tc -МИБИ в злокачественных опухолях варьирует в широких пределах и, как правило, не коррелирует со степенью злокачественности опухоли и ее гистологическим типом [8–10]. Несмотря на это, некоторые авторы утверждают, что гиперинтенсивное накопление ^{99m}Tc -МИБИ характерно для мультиформных глиобластом, а высокие значения индекса накопления препарата в этом типе опухоли позволяют дифференцировать ее от других злокачественных новообразований головного мозга [11, 12].

В связи с неспецифическим накоплением ^{99m}Tc -МИБИ в зонах постлучевых изменений, его применение весьма ограничено при динамическом наблюдении пациентов после лучевой терапии опухолей головного мозга [13]. Хотя некоторые исследователи свидетельствуют об обратном и допускают применение ОФЭКТ с ^{99m}Tc -МИБИ для оценки эффективности химиолучевого лечения злокачественных опухолей головного мозга и раннего выявления рецидива у данной группы пациентов [14, 15].

Огромный интерес с точки зрения диагностики опухолей головного мозга методом ОФЭКТ по-прежнему представляют меченные йодом-123 (^{123}I) различные аминокислоты. Наибольшее количество работ посвящено изучению диагностических возможностей ОФЭКТ со следующими аминокислотами, меченными йодом-123: α -метил-L-тирозин и L-фенилаланин [16–18]. Было показано, что уровень аккумуляции ^{123}I - α -метил-L-тирозина в опухоли несколько выше, чем у ^{123}I -L-фенилаланина, и не зависит от плотности опухолевых клеток. При ОФЭКТ с указанными аминокислотами, меченными йодом-123, удается эффективно визуализировать глиомы различной степени злокачественности (Grade I–IV), при этом метастазы в головной мозг, например

рака легкого, и неопухолевые поражения головного мозга не накапливают данные радиотрейсеры.

Отмечено, что при визуализации глиом Grade I–II методом ОФЭКТ с ^{123}I -L-фенилаланином чаще встречаются ложноотрицательные результаты. Таким образом, чувствительность ОФЭКТ с мечеными йодом-123 аминокислотами, по данным разных исследований, составляет 78–90%, а специфичность достигает 100% [19–21].

В конце прошлого столетия активно изучалась возможность применения таллия-201 (^{201}Tl) для диагностики опухолей головного мозга методом ОФЭКТ. В многочисленных клинических исследованиях была продемонстрирована эффективность ОФЭКТ с ^{201}Tl в выявлении внутримозговых опухолей со средними показателями чувствительности и специфичности 95 и 87–93% соответственно. Некоторыми авторами показано, что степень аккумуляции ^{201}Tl в злокачественных глиомах значительно выше, чем в глиомах низкой степени злокачественности и доброкачественных образованиях головного мозга, что позволяет производить их дифференциальную диагностику [22–27]. Следует отметить, что в настоящее время ^{201}Tl не используется, а масштабных исследований по изучению возможности применения ОФЭКТ с другим изотопом таллия – ^{199}Tl , который выгодно отличается низкой лучевой нагрузкой на пациента, в диагностике опухолей головного мозга не проводилось.

Безоговорочное лидерство среди методов ядерной медицины в диагностике опухолей головного мозга в последние годы удерживает позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с различными РФП [28–31]. Основным радиофармацевтическим препаратом для ПЭТ является ^{18}F -ФДГ. Указанный РФП обладает удобными для диагностического процесса физико-химическими характеристиками, включая относительно длительный период полураспада (110 мин), что позволяет производить его транспортировку в ближайшие ПЭТ-центры, не оснащенные циклотронами.

Уже в первых работах по применению ПЭТ с ^{18}F -ФДГ в визуализации опухолей головного мозга было продемонстрировано, что усиление метаболизма глюкозы в опухоли коррелирует со степенью ее злокачественности и агрессивностью течения опухолевого процесса в целом. По результатам работ разных исследователей было принято консолидированное решение считать уровень метаболизма глюкозы в интактном сером и белом веществе головного мозга фоновым и отталкиваться от него как при визуальной оценке результатов исследования, так и при расчете количественных показателей ПЭТ [32, 33].

В многочисленных исследованиях были продемонстрированы различия в уровнях аккумуляции ^{18}F -ФДГ в опухолях головного мозга I–IV степени злокачественности. Так, уровень аккумуляции ^{18}F -ФДГ в опухолях низкой степени злокачественности чаще оказывается на уровне аккумуляции в интактном белом веществе или ниже, а уровень аккумуляции в опухолях высокой степени злокачественности чаще равен или выше уровня накопления в сером веществе головного мозга [34]. Данная особенность затрудняет визуализацию опухолей головного мозга низкой степени злокачественности и интерпретацию результатов исследования. Также следует отметить, что специфичность ПЭТ с ^{18}F -ФДГ остается на невысоком уровне. Например, уровень SUV_{max} при первичной лимфоме головного мозга значительно превышает таковой при глиобластоме [35, 36].

Неоднозначными остаются результаты ПЭТ с ^{18}F -ФДГ в дифференциальной диагностике глиом III–IV степени злокачественности и метастазов в головной мозг, потому значения SUV_{max} в указанных образованиях часто оказывается одинаковым. По мнению многих авторов, ПЭТ с ^{18}F -ФДГ имеет значительные ограничения в дифференциации глиом и различных неопухолевых поражений головного мозга, таких как абсцессы головного мозга, опухолеподобные демиелинизирующие процессы, воспалительные изменения, вызванные грибковыми инфекциями, и нейросаркоидоз. Все перечисленные патологические процессы, как и опухолевое поражение, так или иначе, приводят к усилению метаболизма глюкозы, что затрудняет интерпретацию результатов исследования [37].

На определенном историческом этапе ПЭТ головного мозга с ^{18}F -ФДГ имела большое значение при выборе участка опухолевой ткани для прицельной стереотаксической биопсии, потому как большинство глиальных опухолей (82%) характеризуются гетерогенностью. При этом следует отметить, что визуализация такой опухолевой дифференцировки абсолютно недоступна традиционным методам лучевой диагностики – компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии, даже с применением контрастных методик и ультрасовременных программных алгоритмов [38–42].

Учитывая сложность и многоэтапность лечебного процесса пациентов с опухолями головного мозга, оценка эффективности проводимого лечения и своевременное выявление рецидива заболевания остаются одной из важнейших проблем современной нейроонкологии. В исследованиях было показано, что изменение уровня аккумуляции ^{18}F -ФДГ в

опухоли головного мозга после лучевой терапии или химиолучевого лечения коррелирует с ответом опухоли на терапию, т.е. снижение уровня метаболизма ^{18}F -ФДГ свидетельствует об эффективности проводимого лечения [43–46].

Известно, что опухолевые клетки в силу усиленной пролиферации характеризуются повышенным метаболизмом, в том числе и усиленным синтезом белка, для обеспечения которого необходимо поступление достаточного количества аминокислот. Следует отметить, что меченные различными изотопами аминокислоты не отличаются по своим физико-химическим свойствам от природных аминокислот и являются их полными биологическими аналогами. В нейровизуализации меченные аминокислоты обладают существенным преимуществом перед ^{18}F -ФДГ, которое заключается в крайне низком уровне физиологической аккумуляции в интактных структурах головного мозга, в том числе коре и базальных ядрах. Первым РФП на основе аминокислоты стал меченый углеродом-11 метионин (^{11}C -MET). С этого времени ^{11}C -MET стал самым распространенным РФП, применяемым в онкологии, после ^{18}F -ФДГ [47, 48].

В большинстве случаев при ПЭТ с ^{11}C -MET удается визуализировать опухоли головного мозга различной степени злокачественности (Grade I–IV по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)), с достаточно четким определением границ опухолевого поражения и нормальной ткани головного мозга, а также отграничивать зону отека и истинной опухолевой инфильтрации [49]. По данным разных авторов, усредненные показатели чувствительности и специфичности ПЭТ с ^{11}C -MET в визуализации опухолей головного мозга различной степени злокачественности составляют 89–90 и 94–100% соответственно [50–52].

Некоторые исследователи утверждают, что при использовании исключительно визуальной оценки результатов ПЭТ с ^{11}C -MET, не прибегая к определению количественных показателей, чувствительность и специфичность метода в визуализации опухолей головного мозга составляют 94 и 56,5% соответственно. При этом точность метода при указанном подходе составляет 84,4%, а уровень положительной прогностической ценности и отрицательной прогностической ценности – 86,3 и 76,5% соответственно. Определение полуколичественных показателей ПЭТ головного мозга с ^{11}C -MET в большинстве случаев способствует дифференциальной диагностике между опухолевым поражением и доброкачественными изменениями, а также позволяет определить степень злокачественности глиальных опухолей головного мозга по классификации ВОЗ [53–55].

При изучении возможности использования ПЭТ с ^{11}C -МЕТ в дифференциальной диагностике между глиомами низкой степени злокачественности (Grade I–II) и высокой степени злокачественности (Grade III–IV) по классификации ВОЗ, исследователи также ориентировались на уровень аккумуляции ^{11}C -МЕТ в опухоли. Оказалось, что степень накопления ^{11}C -МЕТ в глиомах Grade III–IV достоверно выше, чем в опухолях низкой степени злокачественности.

Еще одним важным аспектом применения ПЭТ с ^{11}C -МЕТ в диагностике опухолей головного мозга является возможность использования уровня аккумуляции препарата в опухоли в качестве прогностического фактора течения заболевания. Было установлено, что высокий уровень захвата ^{11}C -МЕТ в первичной опухоли головного мозга до начала лечения свидетельствует о неблагоприятном прогнозе. Также следует отметить, что снижение уровня захвата ^{11}C -МЕТ в процессе консервативной терапии достоверно отражает эффективность проводимого лечения [56–58].

Согласно литературным данным, ПЭТ с ^{11}C -МЕТ эффективно используется для динамического наблюдения пациентов с доброкачественными глиомами головного мозга, а индекс накопления препарата в опухоли отражает степень ее малигнизации. Считается, что достижение порогового значения индекса накопления ^{11}C -МЕТ в опухоли свидетельствует о ее переходе в группу злокачественных глиом, что требует смены тактики ведения пациента с пассивного подхода на активный радикальный вариант [59–62].

Своевременное выявление рецидива злокачественных глиом по-прежнему является достаточно важным аспектом лечения пациентов с опухолями головного мозга. Большинство авторов утверждают, что ПЭТ с ^{11}C -МЕТ способна выявлять рецидив опухоли даже на фоне посттерапевтических изменений с чувствительностью 88% и специфичностью 85% [63].

Таким образом, ПЭТ с ^{11}C -МЕТ сегодня широко используется в онкологической практике на всех этапах наблюдения и лечения пациентов с опухолями головного мозга. Данный метод считается сейчас рутинным и достаточно эффективным, а его доступность для населения постоянно растет.

Еще одним РФП на основе меченых аминокислот, доказавшим свою эффективность в диагностике опухолей головного мозга, является ^{18}F -фторэтил-L-тирозин (^{18}F -ФЭТ). Указанный РФП, как и ^{11}C -МЕТ, отличается низкоинтенсивным фоновым накоплением в неизмененных структурах и отделах головного мозга. Кроме того, ^{18}F -ФЭТ в меньшей степени захватывается макрофагами и гранулоцитами по срав-

нению с ^{11}C -МЕТ, что, в свою очередь, ведет к повышению специфичности ПЭТ с ^{18}F -ФЭТ в выявлении опухолей головного мозга [64].

Основным диагностическим отличием использования ПЭТ с ^{18}F -ФЭТ для визуализации объемных образований головного мозга является возможность оценки динамических характеристик накопления препарата в опухоли помимо привычных индексов аккумуляции в зоне интереса. Использование данных динамического протокола сканирования при ПЭТ с ^{18}F -ФЭТ позволяет провести дифференциальную диагностику между глиомами Grade I–II и Grade III–IV, а также высказаться о наличии рецидива опухоли, достоверно дифференцируя его от зон лучевого некроза [65, 66].

Особенное значение это имеет в клинических ситуациях, когда у пациента с подозрением на глиому Grade II отсутствует накопление контраста при магнитно-резонансной томографии. Примерно в 40% случаев у таких пациентов обнаруживается анапластический очаг при ПЭТ с ^{18}F -ФЭТ. Применение кинетических характеристик метода повышает его чувствительность и специфичность до 95% [67]. По данным разных авторов, усредненные показатели чувствительности и специфичности ПЭТ с ^{18}F -ФЭТ в диагностике опухолей головного мозга составляют 94 и 100% соответственно.

Многие авторы также рекомендуют ориентироваться на индекс накопления препарата в опухоли при ПЭТ с ^{18}F -ФЭТ. В ряде работ освещается роль ПЭТ с ^{18}F -ФЭТ в планировании лучевой терапии у пациентов с опухолями головного мозга. Авторы утверждают, что применение ^{18}F -ФЭТ при планировании лучевой терапии снижает погрешность в определении границ опухоли и, тем самым, повышает эффективность лучевой терапии [68–70].

В последние годы изучается возможность использования для диагностики опухолей головного мозга синтетического аналога аминокислоты – L-6-[^{18}F] фтор-3,4-диоксифенилаланин (^{18}F -ДОФА) [71]. Исследования показали, что чувствительность ПЭТ с ^{18}F -ДОФА в выявлении злокачественных и доброкачественных опухолей головного мозга составляет 96%, а специфичность – около 40%. При этом специфичность метода позволяет значительно повысить использование пороговых значений индекса накопления – опухоль/полосатое тело. Так же было показано, что при ПЭТ с ^{18}F -ДОФА удастся провести дифференциальную диагностику рецидива злокачественных глиом и постлучевого некроза [72].

Помимо доказавших свою эффективность меченных различными изотопами аминокислот для

визуализации опухолей головного используются и другие синтетические аналоги биологических молекул. Так, для оценки пролиферативной активности опухолевых клеток был предложен РФП на основе тимидина – 3-дезоксид-3-[^{18}F]-фтортимидин (^{18}F -ФЛТ). В исследованиях показано, что степень накопления ^{18}F -ФЛТ в опухоли коррелирует с уровнем экспрессии Ki-67 [73]. ПЭТ с ^{18}F -ФЛТ может использоваться для оценки степени злокачественности глиом, прогнозирования течения заболевания, планирования лучевой терапии. Особое значение ПЭТ с ^{18}F -ФЛТ имеет при определении прогноза у пациентов со злокачественными глиомами головного мозга [74]. Основным недостатком ^{18}F -ФЛТ является зависимость его накопления от степени повреждения гематоэнцефалического барьера и выраженности кровотока в опухоли.

Кроме того, в настоящее время существуют РФП для визуализации опухолей головного мозга, применение которых основано на оценке гипоксии опухолевых клеток, например [^{18}F]-фтормизонидазол (^{18}F -FMISO). В исследованиях на группе у пациентов со злокачественными глиомами до проведения хирургического и лучевого лечения была показана эффективность этого препарата в определении точных границ опухоли, а также оценке степени выраженности гипоксии [75]. К недостаткам ^{18}F -FMISO можно отнести высокое фоновое накопление препарата, из-за которого существует необходимость проведения отсроченного исследования через 2–4 ч после внутривенного введения.

В настоящее время синтезировано несколько РФП для оценки уровня экспрессии рецепторов VEGF. Это, прежде всего, [^{64}Cu]-DOTA-VEGF (DEE), [^{89}Zr]-ранибизумаб, а также [^{11}C]-гефитиниб ([^{11}C]-иресса) [76, 77]. Предварительные исследования показали эффективность этих РФП в диагностике опухолей различной локализации, в том числе и головного мозга, а также в оценке эффективности их лечения. Наряду с указанными выше препаратами, ведется разработка РФП для оценки состояния адгезивных рецепторов класса $\alpha\text{V}\beta 3$ интегрина. К РФП, имеющим высокую тропность к $\alpha\text{V}\beta 3$ интегринам, относятся, в частности, [^{18}F]-галакто-аргинилглициласпарагиновая кислота, [^{64}Cu]-DOTA-E[E(c(RGDfK))] $_2$, а также ряд производных аргинилглициласпарагиновой кислоты [78, 79]. В настоящее время указанные препараты находятся на разных этапах разработки и изучения, поэтому широкого применения в клинике они пока не нашли.

Анализируя вышеизложенную информацию, можно смело утверждать, что ПЭТ с различными РФП достаточно прочно закрепились в алгоритмах

диагностики опухолей головного мозга на всех этапах лечения и наблюдения таких пациентов. Безусловными лидерами среди всех РФП применяемых в нейроонкологии сегодня остаются препараты на основе меченных аминокислот. Подтверждением этому могут служить рекомендации Европейской ассоциации нейроонкологов по клиническому использованию ПЭТ при глиомах головного мозга на различных этапах ведения пациентов (рис.).

Несмотря на высокую диагностическую эффективность ПЭТ с различными препаратами, широкое применение этого метода в нашей стране ограничено из-за высокой стоимости диагностической процедуры и сложности цикла изготовления циклотронных РФП. С этих позиций представляет интерес разработка новых РФП на основе технеция-99m, широко используемого в многочисленных центрах ОФЭКТ. Например, применение РФП на основе глюкозы, меченных технецием-99m, позволит на молекулярном уровне изучать биохимические процессы, протекающие в организме за счет включения производных глюкозы в нормальные и патологические метаболические процессы, и получать информацию, по уникальности и достоверности не уступающую ПЭТ-исследованиям.

В ряде исследований установлено, что наиболее перспективными для мечения радиоактивным изотопом $^{99\text{m}}\text{Tc}$ производными глюкозы, которые сохраняют биохимические свойства самой глюкозы, являются 1-тио-D-глюкоза, 5-тио-D-глюкоза, глюкозамин, а также их соли или гидраты [80–83]. В доступных литературных источниках описаны результаты экспериментального применения различных производных глюкозы, меченных $^{99\text{m}}\text{Tc}$, на моделях опухолевого поражения у животных. При этом авторы отмечают высокую эффективность таких препаратов [84, 85].

Основываясь на мировых тенденциях в производстве радиофармацевтических препаратов и исходя из собственного опыта разработки препаратов для радионуклидной диагностики, коллективом авторов НИИ онкологии Томского НИМЦ при тесном сотрудничестве с Национальным исследовательским Томским политехническим университетом был разработан новый препарат на основе меченного технецием-99m производного глюкозы для радионуклидной диагностики злокачественных новообразований – « $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -1-тио-D-глюкоза» [86–88]. В ходе I фазы клинических исследований продемонстрирована безопасность и эффективность применения препарата « $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -1-тио-D-глюкоза» для визуализации опухолей головного мозга методом ОФЭКТ [89].

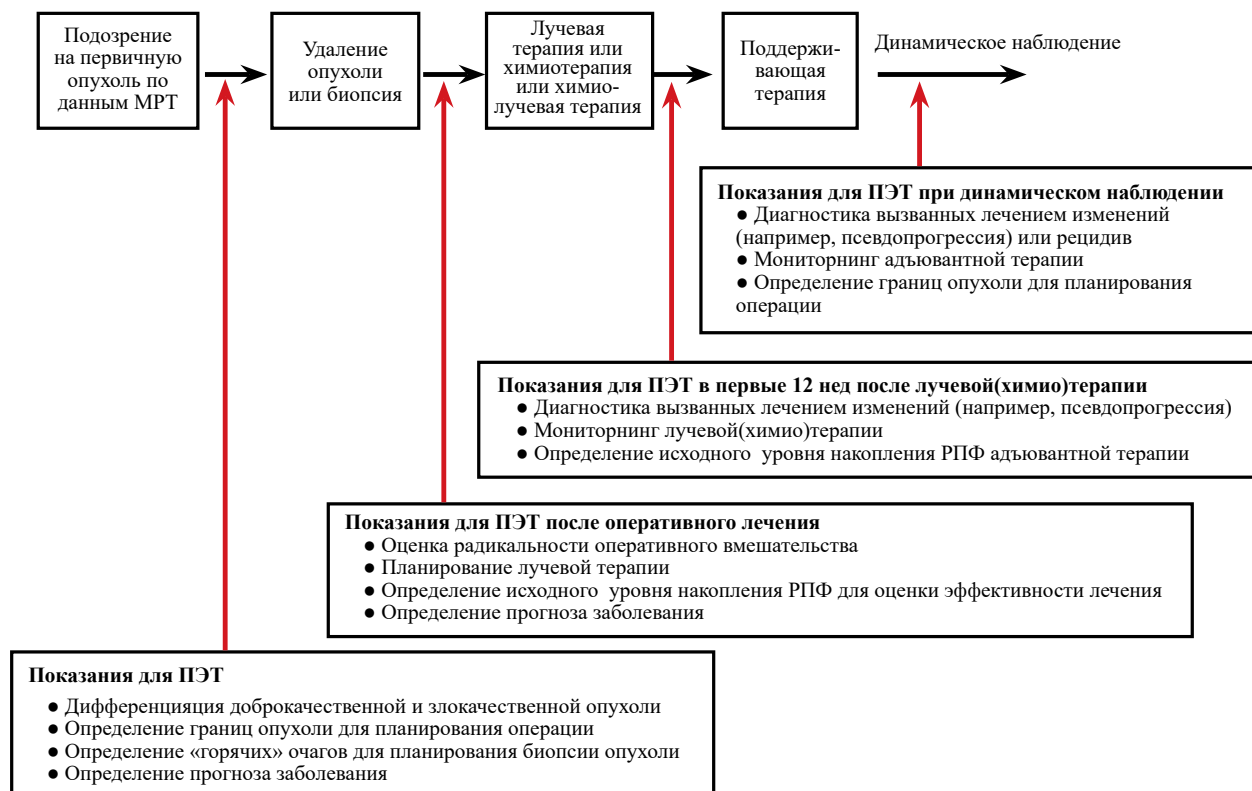


Рисунок. Общие рекомендации Европейской ассоциации нейроонкологов по клиническому использованию ПЭТ с мечеными аминокислотами при глиомах головного мозга, 2016 г.

В неврологии ПЭТ с ^{18}F -ФДГ также достаточно эффективно используется для диагностики различных патологических изменений головного мозга. В последние годы было продемонстрировано, что чувствительность и специфичность ПЭТ с ^{18}F -ФДГ в диагностике болезни Альцгеймера (БА) составляют до 94 и 73% соответственно. Также велика предикторная роль ПЭТ с ^{18}F -ФДГ в прогнозировании развития когнитивных нарушений [90]. Важным диагностическим признаком при этом является снижение аккумуляции ^{18}F -ФДГ в ассоциативной коре.

Для БА характерно снижение метаболизма ^{18}F -ФДГ в коре височных и теменной долей, задних поясных извилин, а при деменции с тельцами Леви – наличие гипометаболизма в коре затылочной доли. Болезнь Гентингтона характеризуется изменением метаболизма глюкозы в лентиккулярных ядрах и головках хвостатых ядер. Специфичной картиной при ПЭТ с ^{18}F -ФДГ обладает и постинсультная деменция, характеризующаяся множеством очагов гипометаболизма в коре головного мозга и мозжечке. Ранним диагностическим признаком при болезни Пика и других лобно-височных деменций является выраженное снижение метаболизма глюкозы в коре лобных долей головного мозга [91–93].

Достаточно успешно ПЭТ применяется для дифференциальной диагностики различных видов деменции. Известно, что деменция с тельцами Леви сопровождается развитием паркинсонизма в отличие от БА. Поэтому при использовании препарата ^{18}F -DOPA (дигидроксифенилаланин) в большинстве случаев удается дифференцировать БА и деменцию с тельцами Леви [94].

Возможность изучения состояния пресинаптической допаминергической системы при ПЭТ с ^{18}F -DOPA позволяет на доклиническом этапе диагностировать болезнь Паркинсона (БП). Основным диагностическим критерием при этом служит снижение уровня метаболизма ^{18}F -DOPA в полосатом теле. Указанный препарат отражает активность фермента допадекарбоксилазы и уровень допамина в нейронах полосатого тела [95]. Некоторые авторы утверждают, что ПЭТ с ^{18}F -DOPA позволяет не только выявлять уменьшение числа нейронов в стриатонигральной системе у пациентов с БП, но и предсказывать развитие данного заболевания. Это возможно в связи с тем, что клинические проявления БП возникают при гибели около 60–70% допаминергических нейронов [96]. Также ПЭТ с ^{18}F -DOPA используют для оценки эффективности лечения БП, кроме того,

уровень накопления ^{18}F -ДОРА зависит от выраженности двигательных нарушений, но никак не отражает выраженность когнитивных нарушений у таких пациентов.

Наиболее перспективными РФП для диагностики БА и других нейродегенеративных заболеваний сегодня являются маркеры β -амилоидного пептида ($\text{A}\beta$), повышенное отложение которого является основным звеном патогенеза БА. Предложенный питтсбургскими учеными РФП вещество В – [^{11}C] PiB, меченное углеродом-11, стало первым $\text{A}\beta$ -селективным радиолигандом для ПЭТ визуализации отложений амилоида в ассоциативной коре головного мозга. Кроме того, в клинических исследованиях было показано, что у пациентов без деменции также наблюдалось накопление [^{11}C] PiB в ассоциативной коре мозга. Это, в свою очередь, в дальнейшем подтвердило предикторную роль ПЭТ с [^{11}C] PiB в диагностике БА. Сегодня достаточно активно идут разработки специфичных РФП для радионуклидной диагностики нейродегенеративных заболеваний.

Известно, что разработано второе поколение ПЭТ-индикаторов $\text{A}\beta$ – бензофуран, производные бензоксазола и имидазобензотиазола, а также другие индикаторы амилоида. Некоторые соединения удалось пометить ^{18}F , что упростит их клиническое применение. Большинство соединений показали свою эффективность в доклинических исследованиях и находятся на стадии клинических испытаний, поэтому исчерпывающей информации об эффективности таких соединений в доступной литературе пока нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализируя представленную информацию, можно утверждать, что высокотехнологичные методы ядерной медицины весьма лаконично интегрировались в тенденции развития современной неврологии и нейроонкологии. Ни одна ведущая клиника, занимающаяся проблемами лечения опухолей центральной нервной системы или различных видов деменций, сегодня не обходится без методов радионуклидной диагностики в своей практике. Немаловажное значение имеет и тот факт, что научным коллективам отечественной физической школы, школы онкологии и ядерной медицины в целом удастся идти в ногу со временем в своих научных изысканиях, а по некоторым позициям быть впереди ведущих школ мира.

ЛИТЕРАТУРА

1. Katsanos A.H., Alexiou G.A., Fotopoulos A.D., Jabbour P., Kyritsis A.P., Sioka C. Performance of ^{18}F -FDG, ^{11}C -Methionine, and ^{18}F -FET PET for Glioma Grading: A Meta-analysis. *Clin. Nucl. Med.* 2019; 44 (11): 864–869. DOI: 10.1097/RLU.0000000000002654.
2. Horky L.L., Treves S.T. PET and SPECT in brain tumors and epilepsy. *Neurosurg. Clin. N. Am.* 2011; 22 (2): 169–1884. DOI: 10.1016/j.nec.2010.12.003.
3. Roelcke U. Imaging brain tumors with PET, SPECT, and ultrasonography. *Handb. Clin. Neurol.* 2012; 104: 135–142. DOI: 10.1016/B978-0-444-52138-5.00010-4.
4. Inubushi M., Tatsumi M., Yamamoto Y. et al. European research trends in nuclear medicine. *Ann. Nucl. Med.* 2018; 32 (9): 579–582. DOI: 10.1007/S12149-018-1303-7.
5. Lotan E., Friedman K.P., Davidson T., Shepherd T.M. Brain ^{18}F -FDG-PET: Utility in the Diagnosis of Dementia and Epilepsy. *Isr. Med. Assoc. J.* 2020; 22 (3): 178–184.
6. Karpuz M., Silindir-Gunay M., Ozer A.Y. Current and future approaches for effective cancer imaging and treatment. *Cancer Biother. Radiopharm.* 2018; 33 (2): 39–51. DOI: 10.1089/CBR.2017.2378.
7. Terada H., Kamata N. Contribution of the combination of (201)Tl SPECT and (99m)TcO(4)(-) SPECT to the differential diagnosis of brain tumors and tumor-like lesions. A preliminary report. *J. Neuroradiol.* 2003; 30 (2): 91–94.
8. Le Jeune F.P., Dubois F., Blond S., Steinling M. Sestamibi technetium-99m brain single-photon emission computed tomography to identify recurrent glioma in adults: 201 studies. *J. Neurooncol.* 2006; 77 (2): 177–183. DOI: 10.1007/s11060-005-9018-8.
9. Cecchin D., Chondrogiannis S., Della Puppa A. et al. Presurgical $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi brain SPET/CT versus SPET: a comparison with MRI and histological data in 33 patients with brain tumours. *Nucl. Med. Commun.* 2009; 30 (9): 660–668. DOI: 10.1097/MNM.0b013e32832832ea9b7.
10. Shibata Y., Yamamoto T., Takano S. et al. Direct comparison of thallium-201 and technetium-99m MIBI SPECT of a glioma by receiver operating characteristic analysis. *J. Clin. Neurosci.* 2009; 16 (2): 264–269. DOI: 10.1016/J.JOCN.2008.04.010.
11. Choi J.Y., Kim S.E., Shin H.J., Kim B.T., Kim J.H. Brain tumor imaging with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrafosmin: comparison with ^{201}Tl , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI, and ^{18}F -fluorodeoxyglucose. *J. Neurooncol.* 2000; 46 (1): 63–70. DOI: 10.1023/a:1006391701818.
12. Alexiou G.A., Fotopoulos A.D., Tsiouris S., Voulgaris S., Kyritsis A.P. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrafosmin SPECT for the evaluation of cerebral lesions. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2010; 37 (12): 2403–2004. DOI: 10.1007/s00259-010-1602-2.
13. Fan Y.X., Luo R.C., Li G.P., Huang K. Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Diagnostic value of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI brain SPECT for brain glioma. *Bao.* 2004; 24 (10): 1184–1185.
14. Bleichner-Perez S., Le Jeune F., Dubois F., Steinling M. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI brain SPECT as an indicator of the chemotherapy response of recurrent, primary brain tumors. *Nucl. Med. Commun.* 2007; 28 (12): 888–894. DOI: 10.1097/MNM.0b013e3282f1646c.
15. Palumbo B., Lupattelli M., Pelliccioli G.P., Chiarini P., Moschini T.O., Palumbo I., Siepi D., Buoncristiani P., Nardi M., Giovenali P., Palumbo R.Q. Association of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI brain SPECT and proton magnetic resonance spectroscopy

- (1H-MRS) to assess glioma recurrence after radiotherapy *J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2006; 50 (1): 88–93.
16. Langen K.J., Coenen H.H., Roosen N., Kling P., Muzik O., Herzog H., Kuwert T., Stöcklin G., Feinendegen L.E. SPECT studies of brain tumors with L-3-[123I] iodo-alpha-methyl tyrosine: comparison with PET, 124IMT and first clinical results. *J. Nucl. Med.* 1990; 31 (3): 281–286.
 17. Hellwig D., Ketter R., Romeike B.F., Sell N., Schaefer A., Moringlane J.R., Kirsch C.M., Samnick S. Validation of brain tumour imaging with p-[123I]iodo-L-phenylalanine and SPECT. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2005; 32 (9): 1041–1049. DOI: 10.1007/s00259-005-1807-y.
 18. Pauleit D., Floeth F., Tellmann L., Hamacher K., Hautzel H., Müller H.W., Coenen H.H., Langen K.J. Comparison of O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET and 3-123I-iodo-alpha-methyl-L-tyrosine SPECT in brain tumors. *J. Nucl. Med.* 2004; 45 (3): 374–381.
 19. Langen K.J., Roosen N., Coenen H.H., Kuikka J.T., Kuwert T., Herzog H., Stöcklin G., Feinendegen L.E. Brain and brain tumor uptake of L-3-[123I]iodo-alpha-methyl tyrosine: competition with natural L-amino acids. *J. Nucl. Med.* 1991; 32 (6): 1225–1229.
 20. Rainer E., Wang H., Traub-Weidinger T., Widhalm G., Fueger B., Chang J., Zhu Z., Marosi C., Haug A., Hacker M., Li S. The prognostic value of [123I]-vascular endothelial growth factor ([123I]-VEGF) in glioma. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2018; 45 (13): 2396–2403. DOI: 10.1007/s00259-018-4088-y.
 21. Hellwig D., Ketter R., Romeike B.F., Schaefer A., Farmakis G., Grgic A., Moringlane J.R., Steudel W.I., Kirsch C.M., Samnick S. Prospective study of p-[123I]-iodo-L-phenylalanine and SPECT for the evaluation of newly diagnosed cerebral lesions: specific confirmation of glioma. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2010; 37 (12): 2344–2353. DOI: 10.1007/s00259-010-1572-4.
 22. Sun D., Liu Q., Liu W., Hu W. Clinical application of 201Tl SPECT imaging of brain tumors. *J. Nucl. Med.* 2000; 41 (1): 5–10.
 23. Kahn D., Follett K.A., Bushnell D.L., Nathan M.A., Piper J.G., Madsen M., Kirchner P.T. Diagnosis of recurrent brain tumor: value of 201Tl SPECT vs 18F-fluorodeoxyglucose PET. *Am. J. Roentgenol.* 1994; 163 (6): 1459–1465. DOI: 10.2214/ajr.163.6.7992747.
 24. Sugo N., Yokota K., Kondo K., Harada N., Aoki Y., Miyazaki C., Nemoto M., Kano T., Ohishi H., Seiki Y. Early dynamic 201Tl SPECT in the evaluation of brain tumours. *Nucl. Med. Commun.* 2006; 27 (2): 143–149. DOI: 10.1097/01.mnm.0000191853.34574.3f. PMID: 16404227.
 25. Otsuka H., Shinbata H., Hieda M., Yamashita K., Kitamura H., Senba T., Kashiwara K., Tagashira H. The retention indices of 201Tl-SPECT in brain tumors. *Ann. Nucl. Med.* 2002; 16 (7): 455–459. DOI: 10.1007/BF02988641.
 26. Choi J.Y., Kim S.E., Shin H.J., Kim B.T., Kim J.H. Brain tumor imaging with 99mTc-tetrofosmin: comparison with 201Tl, 99mTc-MIBI, and 18F-fluorodeoxyglucose. *J. Neurooncol.* 2000; 46 (1): 63–70. DOI: 10.1023/a:1006391701818.
 27. Nose A., Otsuka H., Nose H., Otomi Y., Terazawa K., Harada M. Visual and semi-quantitative assessment of brain tumors using (201)Tl-SPECT. *J. Med. Invest.* 2013; 60 (1-2): 121–126. DOI: 10.2152/jmi.60.121.
 28. Suchorska B., Tonn J.C., Jansen N.L. PET imaging for brain tumor diagnostics. *Curr. Opin. Neurol.* 2014; 27 (6): 683–688. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000143.
 29. How Does It Work? Positron emission tomography. *BMJ.* 2003; 28: 326 (7404): 1449. DOI: 10.1136/bmj.326.7404.1449.
 30. Inubushi M., Tatsumi M., Yamamoto Y. et al. European research trends in nuclear medicine. *Ann. Nucl. Med.* 2018; 32 (9): 579–582. DOI: 10.1007/S12149-018-1303-7.
 31. Karpuz M., Silindir-Gunay M., Ozer A.Y. Current and future approaches for effective cancer imaging and treatment. *Cancer Biother. Radiopharm.* 2018; 33 (2): 39–51.
 32. Di Chiro G., Brooks R.A., Patronas N.J. Issues in the in vivo measurement of glucose metabolism of human central nervous system tumor. *Ann. Neurol.* 1984; 15: 138–146. DOI: 10.1002/ana.410150727.
 33. La Fougere C., Suchorska B., Bartenstein P. et al. Molecular imaging of gliomas with PET: opportunities and limitations. *Neuro Oncol.* 2011; 13 (8): 806–819. DOI: 10.1093/neuonc/nor054.
 34. Chen W., Silverman D.H., Delaloye S. et al. 18F-FDOPA PET imaging of brain tumours: comparison study with 18F-FDG PET and evaluation of diagnostic accuracy. *J. Nucl. Med.* 2006; 47 (6): 904–911.
 35. Kosaka N., Tsuchida T., Uematsu H. et al. 18F-FDG PET of common enhancing malignant brain tumors. *Am. J. Roentgenol.* 2008; 190 (6): 365–369. DOI: 10.2214/AJR.07.2660.
 36. Yamashita K., Yoshiura T., Hiwatashi A. et al. Differentiating primary CNS lymphoma from glioblastoma multiforme: assessment using arterial spin labeling, diffusion-weighted imaging, and (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Neuroradiology.* 2013; 55 (2): 135–143. DOI: 10.1007/s00234-012-1089-6.
 37. Omuro A.M., Leite C.C., Mokhtari K. et al. Pitfalls in the diagnosis of brain tumours. *Lancet Neurol.* 2006; 5 (11): 937–948. DOI: 10.1016/S1474-4422(06)70597-X.
 38. Prieto E., Marti-Climent J.M., Dominguez-Prado I. et al. Voxel-based analysis of dual-time-point 18F-FDG PET images for brain tumor identification and delineation. *J. Nucl. Med.* 2011; 52 (6): 865–872.
 39. Lee J.W., Kang K.W., Park S.H., Lee S.M., Paeng J.C., Chung J.K., Lee M.C., Lee D.S. 18F-FDG PET in the assessment of tumor grade and prediction of tumor recurrence in intracranial meningioma. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.* 2009; 36 (10): 1574–1582. DOI: 10.1007/s00259-009-1133-x.
 40. Koç Z.P., Kara P.Ö., Dağtekin A. Detection of unknown primary tumor in patients presented with brain metastasis by F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography. *CNS Oncol.* 2018; 7 (2): CNS12. DOI: 10.2217/cns-2017-0018.
 41. Colavolpe C., Metellus P., Mancini J. et al. Independent prognostic value of pre-treatment 18-FDG-PET in high-grade gliomas. *J. Neurooncol.* 2012; 107 (3): 527–535. DOI: 10.1007/s11060-011-0771-6.
 42. Colavolpe C., Chinot O., Metellus P. et al. FDG-PET predicts survival in recurrent high-grade gliomas treated with bevac-

- zumab and irinotecan. *Neuro Oncol.* 2012; 14 (5): 649–657. DOI: 10.1093/neuonc/nos012.
43. Spence A.M., Muzi M., Graham M.M. et al. 2-[(18)F]Fluoro-2-deoxyglucose and glucose uptake in malignant gliomas before and after radiotherapy: correlation with outcome. *Clin. Cancer Res.* 2002; 8 (4): 971–979.
 44. Charnley N., West C.M., Barnett C.M., et al. Early change in glucose metabolic rate measured using FDG-PET in patients with high-grade glioma predicts response to temozolomide but not temozolomide plus radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006; 66 (2): 331–338. DOI: 10.1016/j.IJROBP.2006.04.043.
 45. Caroline I., Rosenthal M.A. Imaging modalities in high-grade gliomas: pseudoprogression, recurrence, or necrosis? *J. Clin. Neurosci.* 2012; 19 (5): 633–637. DOI: 10.1016/j.jocn.2011.10.003.
 46. Nihashi T., Dahabreh I.J., Terasawa T. Diagnostic accuracy of PET for recurrent glioma diagnosis: a meta-analysis. *Am. J. Neuroradiol.* 2013; 34 (5): 944–950. DOI: 10.3174/ajnr.A3324.
 47. Basu S., Alavi A. Molecular imaging (Pet) of brain tumors? *Neuroimaging. Clin. N. Amer.* 2009; 19 (4): 625–646. DOI: 10.1016/j.nic.2009.08.012.
 48. Katsanos A.H., Alexiou G.A., Fotopoulos A.D., Jabbour P., Kyritsis A.P., Sioka C. Performance of 18F-FDG, 11C-Methionine, and 18F-FET PET for Glioma Grading: A Meta-analysis. *Clinical Nuclear Medicine.* 2019; 44 (11): 864–869. DOI: 10.1097/RLU.0000000000002654.
 49. Glaudemans A.W., Enting R.H., Heesters M.A. et al. Value of 11C-methionine PET in imaging brain tumours and metastases. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2013; 40 (4): 615–635. DOI: 10.1007/s00259-012-2295-5.
 50. He Q., Zhang L., Zhang B., Shi X., Yi C., Zhang X. Diagnostic accuracy of ¹³N-ammonia PET, ¹¹C-methionine PET and ¹⁸F-fluorodeoxyglucose PET: a comparative study in patients with suspected cerebral glioma. *BMC Cancer.* 2019; 19 (1): 332. DOI: 10.1186/s12885-019-5560-1.
 51. Takenaka S., Asano Y., Shinoda J. et al. Comparison of (11)C-methionine, (11)C-choline, and (18)F-fluorodeoxyglucose-PET for distinguishing glioma recurrence from radiation necrosis. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo).* 2014; 54 (4): 280–289. DOI: 10.2176/nmc.0a2013-0117.
 52. Filss C.P., Galldiks N., Stoffels G., Sabel M., Wittsack H.J., Turowski B., Antoch G., Zhang K., Fink G.R., Coenen H.H. et al. Comparison of 18F-FET PET and perfusion-weighted MR imaging: a PET/MR imaging hybrid study in patients with brain tumors. *J. Nucl. Med.* 2014; 55 (4): 540–545. DOI: 10.2967/jnumed.113.129007.
 53. Kebir S., Weber M., Lazaridis L. et al. Hybrid 11C-MET PET/MRI combined with «machine learning» in glioma diagnosis according to the revised glioma WHO classification 2016. *Clin. Nucl. Med.* 2019; 44 (3): 214–220. DOI: 10.1097/RLU.0000000000002398.
 54. Jung T.Y., Jung S., Ryu H.S. et al. The application of magnetic resonance imaging-deformed 11c-methionine-positron emission tomography images in stereotactic radiosurgery. *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 2019; 97 (4): 217–224. DOI: 10.1159/000503732.
 55. Hotta M., Minamimoto R., Miwa K. 11C-methionine-PET for differentiating recurrent brain tumor from radiation necrosis: radiomics approach with random forest classifier. *Sci. Rep.* 2019; 9 (1): 156–166. DOI: 10.1038/s41598-019-52279-2.
 56. Skvortsova T.Y., Gurchin A.F., Savintseva Z.I. C-methionine PET in assessment of brain lesions in patients with glial tumors after combined treatment. *Zh. Vopr. Neurokhir. im. N.N. Burdenko.* 2019; 83 (2): 27–36. DOI: 10.17116/neiro20198302127.
 57. Dandois V., Rommel D., Renard L. et al. Substitution of 11C-methionine PET by perfusion MRI during the follow-up of treated high-grade gliomas: preliminary results in clinical practice. *J. Neuroradiol.* 2010; 37 (2): 89–97. DOI: 10.1016/J.NEURAD.2009.04.005.
 58. Schinkelshoek M., Lopci E., Clerici E. et al. Impact of 11C-methionine positron emission tomography/computed tomography on radiation therapy planning and prognosis in patients with primary brain tumors. *Tumori.* 2018; 104 (6): 480. DOI: 10.1700/1778.19268.
 59. Goldbrunner R., Ruge M., Kocher M., Lucas C.W., Galldiks N., Grau S. The treatment of gliomas in adulthood. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2018; 115 (20-21): 356–364. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0356.
 60. Borbély K., Nyáry I., Tóth M., Ericson K., Gulyás B. Optimization of semi-quantification in metabolic PET studies with 18F-fluorodeoxyglucose and 11C-methionine in the determination of malignancy of gliomas. *J. Neurol. Sci.* 2006; 246 (1-2): 85–94. DOI: 10.1016/j.jns.2006.02.015.
 61. Xu W., Gao L., Shao A., Zheng J., Zhang J. The performance of 11C-Methionine PET in the differential diagnosis of glioma recurrence. *Oncotarget.* 2017; 8 (53): 91030–91039. DOI: 10.18632/oncotarget.19024.
 62. Muoio B., Giovannella L., Treglia G. Recent Developments of 18F-FET PET in Neurooncology. *Curr. Med. Chem.* 2018; 25 (26): 3061–3073. DOI: 10.2174/0929867325666171123202644.
 63. Jansen N.L., Suchorska B., Wenter V. et al. Dynamic 18F-FET PET in newly diagnosed astrocytic low-grade glioma identifies high-risk patients. *J. Nucl. Med.* 2014; 55 (2): 198–203. DOI: 10.2967/JNUMED.113.122333.
 64. Jansen N.L., Suchorska B., Wenter V. et al. Prognostic significance of dynamic 18F-FET PET in newly diagnosed astrocytic high-grade glioma. *J. Nucl. Med.* 2015; 56 (1): 9–15. DOI: 10.2967/jnumed.114.144675.
 65. Jansen N.L., Graute V., Armbruster L. et al. MRI-suspected low-grade glioma: is there a need to perform dynamic FET PET? *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2012; 39 (6): 1021–1029. DOI: 10.1007/s00259-012-2109-9.
 66. Galldiks N., Langen K.J., Holy R. et al. Assessment of treatment response in patients with glioblastoma using O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET in comparison to MRI. *J. Nucl. Med.* 2012; 53 (7): 1048–1057. DOI: 10.2967/jnumed.111.098590.
 67. Suchorska B., Jansen N.L., Linn J. et al. Biological tumor volume in 18FET-PET before radiochemotherapy correlates with survival in GBM. *Neurology.* 2015; 84 (7): 710–719. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001262.
 68. Floeth F.W., Pauleit D., Sabel M. et al. Prognostic value of O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET and MRI in low-grade

- glioma. *J. Nucl. Med.* 2007; 48 (4): 519–527. DOI: 10.2967/jnumed.106.037895.
69. Walter F., Cloughesy T., Walter M.A. et al. Impact of 3,4-dihydroxy-6-18F-fluoro-L-phenylalanine PET/CT on managing patients with brain tumors: the referring physician's perspective. *J. Nucl. Med.* 2012; 53 (3): 393–398. DOI: 10.2967/jnumed.111.095711.
 70. Fueger B.J., Czernin J., Cloughesy T. et al. Correlation of 6-18F-fluoro-L-dopa PET uptake with proliferation and tumor grade in newly diagnosed and recurrent gliomas. *J. Nucl. Med.* 2010; 51 (10): 1532–1538. DOI: 10.2967/jnumed.110.078592.
 71. Shen G., Ma H., Pang F., Ren P., Kuang A. Correlations of 18F-FDG and 18F-FLT uptake on PET with Ki-67 expression in patients with lung cancer: a meta-analysis. *Acta Radiol.* 2018; 59 (2): 188–195. DOI: 10.1177/0284185117706609.
 72. Chen W., Delaloye S., Silverman D.H.S. et al. Predicting treatment response of malignant gliomas to bevacizumab and irinotecan by imaging proliferation with [18F] fluoro-thymidine positron emission tomography: a pilot study. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25 (30): 4714–4721. DOI: 10.1200/JCO.2006.10.5825.
 73. Bekaert L., Valable S., Lechapt-Zalcman E. et al. [18F]-FMI-SO PET study of hypoxia in gliomas before surgery: correlation with molecular markers of hypoxia and angiogenesis. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2017; 44 (8): 1383–1392. DOI: 10.1007/s00259-017-3677-5.
 74. Van Dongen G.A., Huisman M.C., Boellaard R. et al. 89Zr-immuno-PET for imaging of long circulating drugs and disease targets: why, how and when to be applied? *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2015; 59 (1): 18–38.
 75. Kim H., Lee S.J., Davies-Venn C. et al. 64Cu-DOTA as a surrogate positron analog of Gd-DOTA for cardiac fibrosis detection with PET: pharmacokinetic study in a rat model of chronic MI. *Nucl. Med. Commun.* 2016; 37 (2): 188–196. DOI: 10.1097/MNM.0000000000000417.
 76. Siitonen R., Peuhu E., Autio A. et al. ⁶⁸Ga-DOTA-E[c(RGDfK)]₂ PET imaging of SHARPIN-regulated integrin activity in mice. *J. Nucl. Med.* 2019; 60 (10): 1380–1387. DOI: 10.2967/jnumed.118.222026.
 77. Soldevilla-Gallardo I., Medina-Ornelas S.S., Davanzo J., Pedrero-Piedras R. ⁶⁸Ga-DOTA-E[c(RGDfK)]₂ positron emission tomography-computed tomography in the evaluation of hepatic hemangioendothelioma epithelioid. *Rare Tumors.* 2019; 11: 2036361319831097. DOI: 10.1177/2036361319831097.
 78. Lee H.-K., Moon D.-H., Ryu J.-S. et al. Radioisotope-labeled complexes of glucose derivatives and kits for the preparation thereof. *Patent United States.* 2003. Pub. No. 2003/0120046 A.
 79. Cheng D., Rusckowski M., Wang Y., Liu Y., Liu G., Liu X., Hnatowich D. A brief evaluation of tumor imaging in mice with ^{99m}Tc-glucarate including a comparison with 18F-FDG. *Curr. Radiopharm.* 2011; 4 (1): 5–9. DOI: 10.2174/1874471011104010005.
 80. Chen X., Li L., Liu F., Liu B. Synthesis and biological evaluation of technetium-99m-labeled deoxyglucose derivatives as imaging agents for tumor. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006; 16 (21): 5503–5506. DOI: 10.1016/j.bmcl.2006.08.050.
 81. Chen Y., Huang Z.W., He L., Zheng S.L. et al. Synthesis and evaluation of a technetium-99m-labeled diethylenetriamine-pentaacetate-deoxyglucose complex ^{99m}Tc-DTPA-DG as a potential imaging modality for tumors. *Fppl. Radiat. and Isot.* 2006; 64 (3): 342–347. DOI: 10.1016/j.apradiso.2005.08.004.
 82. Seidensticker M., Ulrich G., Muehlberg F.L., Pethe A., Grosser O.S., Steffen I.G., Stiebler M., Goldschmidt J., Smalla K.H., Seidensticker R., Ricke J., Amthauer H., Mohnike K. Tumor cell uptake of ^{99m}Tc-labeled 1-thio-β-D-glucose and 5-thio-D-glucose in comparison with 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose in vitro: kinetics, dependencies, blockage and cell compartment of accumulation. *Mol. Imaging Biol.* 2014; 16 (2): 189–198. DOI: 10.1007/s11307-013-0690-3.
 83. Daputo R., Aguiar R.B., Moreno M., Machado C.M., Marques F.L., Gambini J.P., Chammas R., Cabral P., Porcal W. Technetium glucose complexes as potential cancer imaging agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2015; 25 (19): 4254–4259. DOI: 10.1016/j.bmcl.2015.07.098.
 84. Chernov V.I., Triss S.V., Skuridin V.S., Lishmanov Yu.B. Thallium-199: a new radiopharmaceutical for myocardial perfusion imaging. *The International Journal of Cardiovascular Imaging.* 1996; 12 (2): 119–126. DOI: 10.1007/bf01880743.
 85. Chernov V.I., Sinilkin I.G., Zelchan R.V., Medvedeva A.A., Lyapunov A.Yu., Bragina O.D., Varlamova N.V., Skuridin V.S. Experimental Study of ^{99m}Tc-Aluminum Oxide Use for Sentinel Lymph Nodes Detection. *AIP Conference Proceedings.* 2016; 1760: 020012. DOI: 10.1063/1.4960231.
 86. Zeltchan R., Medvedeva A., Sinilkin I., Bragina O., Chernov V., Stasyuk E., Rogov A., Il'ina E., Larionova L., Skuridin V., Dergilev A. Experimental study of radiopharmaceuticals based on technetium-99m labeled derivative of glucose for tumor diagnosis. *IOP Conf. Series: Materials Science and Engineering.* 2016; 135: 012054. DOI: 10.1088/1757-899X/135/1/012054.
 87. Zeltchan R., Chernov V., Medvedeva A., Sinilkin I., Stasyuk E., Rogov A., Il'ina E., Skuridin V., Bragina O. Study of a Glucose Derivative Labeled with Technetium-99m as Potential Radiopharmaceutical for Cancer Diagnosis. Congress of the European Association of Nuclear Medicine, Barcelona, Spain in October 15–19, 2016. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2016; 43 (Suppl. 1): 466.
 88. Bragina O., Witting E. von, Garousi J., Zelchan R., Sandström M., Medvedeva A., Orlova A., Doroshenko A., Vorobyeva A., Lindbo S., Borin J., Tarabanovskaya N., Sorensen J., Hober S., Chernov V., Tolmachev V. Phase I study of ^{99m}Tc-ADAPT6, a scaffold protein-based probe for visualization of HER2 expression in breast cancer. *Journal of Nuclear Medicine.* 2020. DOI: 10.2967/jnumed.120.248799. URL: <http://jnm.snmjournals.org/content/early/2020/08/13/jnumed.120.248799.abstract>.
 89. Stasyuk E., Skuridin V., Rogov A., Zelchan R., Sadkin V., Varlamova N., Nesterov E. ^{99m}Tc-labeled monosaccharide kits: Development methods and quality control. *Scientific Reports.* 2020; 10 (1): 5121. DOI: 10.1038/s41598-020-61707-7. URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-61707-7.pdf>.
 90. Shivamurthy V.K., Tahari A.K., Marcus C., Subramaniam R.M. Brain FDG PET and the diagnosis of dementia. *Am. J. Roentgenol.* 2015; 204 (1): 76–85. DOI: 10.2214/AJR.13.12363.
 91. Nestor P.J., Altomare D., Festari C., Drzezga A., Rivolta J., Walker Z., Bouwman F., Orini S., Law I., Agosta F., Arbi-

- zu J., Boccardi M., Nobili F., Frisoni G.B. EANM-EAN task force for the prescription of fdg-pet for dementing neurodegenerative disorders. Clinical utility of FDG-PET for the differential diagnosis among the main forms of dementia. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2018; 45 (9): 1509–1525. DOI: 10.1007/s00259-018-4035-y.
92. Wilson H., Pagano G., Politis M. Dementia spectrum disorders: lessons learnt from decades with PET research. *Journal of Neural Transmission*. 2019; 126 (3): 233–251. DOI: 10.1007/s00702-019-01975-4.
93. Zukotynski K., Kuo P.H., Mikulis D., Rosa-Neto P., Strafella A.P., Subramaniam R.M., Black S.E. PET/CT of Dementia. *Am. J. Roentgenol*. 2018; 211 (2): 246–259. DOI: 10.2214/AJR.18.19822.
94. Masdeu J.C. Neuroimaging of diseases causing dementia. *Neurol. Clin.* 2020; 38 (1): 65–94. DOI: 10.1016/j.ncl.2019.08.003.
95. Pagano G., Niccolini F., Politis M. Imaging in Parkinson's disease. *Clin. Med. (Lond.)*. 2016; 16 (4): 371–375. DOI: 10.7861/clinmedicine.16-4-371.
96. Uzuegbunam B.C., Librizzi D., Hooshyar Yousefi B. PET Radiopharmaceuticals for Alzheimer's disease and Parkinson's disease diagnosis, the current and future landscape. *Molecules*. 2020; 25 (4): 977. DOI: 10.3390/molecules25040977.

Вклад авторов

Зельчан Р.В., Чернов В.И. — разработка концепции и дизайна или анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи. Медведева А.А., Брагина О.Д., Рыбина А.Н., Рябова А.И., Чойнзонов Е.Л. — обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания.

Сведения об авторах

Зельчан Роман Владимирович, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, отделение радионуклидной диагностики, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0002-4568-1781.

Медведева Анна Александровна, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, отделение радионуклидной диагностики, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0002-5840-3625.

Рыбина Анастасия Николаевна, канд. мед. наук, врач-рентгенолог, отделение радионуклидной диагностики, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0002-6488-0647.

Брагина Ольга Дмитриевна, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, отделение радионуклидной диагностики, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0001-5281-7758.

Рябова Анастасия Игоревна, канд. мед. наук, науч. сотрудник, отделение опухолей головы и шеи, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0002-7171-8728.

Чернов Владимир Иванович, д-р мед. наук, профессор, зам. директора по научной и инновационной работе Томского НИМЦ; зам. директора по научной и инновационной работе зав. отделением радионуклидной диагностики, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0001-8753-7916.

Чойнзонов Евгений Лхаматирович, д-р мед. наук, профессор, акад. РАН, директор НИИ онкологии, Томский НИМЦ. ORCID 0000-0002-3651-0665.

(✉) Зельчан Роман Владимирович, e-mail: r.zelchan@yandex.ru

Поступила в редакцию 26.01.2021

Подписана в печать 25.05.2021

Синаптические нейромолекулы и их роль в патогенезе аллергического ринита

Климов А.В.¹, Калюжин О.В.², Климов В.В.¹, Найдина О.А.¹

¹ Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

² Первый Московский медицинский государственный университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)
Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2

РЕЗЮМЕ

Иммунные клетки и молекулы, а также синаптические нейромолекулы играют регуляторную роль в путях коммуникации на уровне всего организма, когда возникает необходимость максимального вовлечения ресурсов для отражения инфекций и подавления опухолей. При потенциальной аллергии нейроиммунная сеть контролирует поддержание аллергенной толерантности и на системном, и на локальном уровнях.

Данный обзор фокусируется на рассмотрении разных нейромолекул и нашем понимании баланса и дисбаланса иммунной и нервной систем при аллергическом воспалении, включая аллергический ринит. Однако все еще остается нерешенным вопрос о механизмах патогенеза двух эндотипов ринита, классического аллергического ринита и локального аллергического ринита, и степени влияния на него нейроиммунной сети.

Ключевые слова: аллергический ринит, нейротрансмиттеры, нейрогормоны, нейропептиды, рецепторы для нейромолекул.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Для цитирования: Климов А.В., Калюжин О.В., Климов В.В., Найдина О.А. Синаптические нейромолекулы и их роль в патогенезе аллергического ринита. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (4): 143–152. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-143-152>.

Synaptic transmission molecules and their role in the pathogenesis of allergic rhinitis

Klimov A.V.¹, Kalyuzhin O.V.², Klimov V.V.¹, Naidina O.A.¹

¹ Siberian State Medical University (SSMU)
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
8/2, Trubetskaya Str., Moscow, 119991, Russian Federation

ABSTRACT

Immune cells and molecules, as well as synaptic transmission molecules play a regulatory role in the communication pathways of the entire body when it is necessary to engage all body resources in the fight against infections or tumor

cells wherever they appear. In potential allergy, the neuroimmune network controls allergen tolerance maintenance at both local and systemic levels.

The review focuses on different neurotransmitters and our understanding of a balance and imbalance between the immune system and the nervous system in allergic inflammation, including allergic rhinitis. However, the pathogenesis of the two endotypes of rhinitis (conventional allergic rhinitis and local allergic rhinitis) and the impact of the neuroimmune network on it remain unresolved.

Key words: allergic rhinitis, neurotransmitters, neurohormones, neuropeptides, receptors for neuro molecules.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

For citation: Klimov A.V., Kalyuzhin O.V., Klimov V.V., Naidina O.A. Synaptic transmission molecules and their role in the pathogenesis of allergic rhinitis. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (4): 143–152. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-143-152>.

ВВЕДЕНИЕ

В связи с узкой специализацией дисциплин, биология и биологические науки в прошлом долгие годы развивались раздельно. В частности, иммунология была изолирована от нейробиологии. В наше время стало очевидным, что иммунная и нейроэндокринная системы влияют друг на друга. Расстройства путей коммуникации двух систем могут быть основой патологических состояний, которые когда-то рассматривались как изолированные болезни отдельных органов [1]. Участие нейромолекул в патогенезе аллергического воспаления, включая эндотипы аллергического ринита [2], сделало эту проблему очень актуальной.

ИННЕРВАЦИЯ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Аллергические органы-мишени иннервируются по-разному и поэтому испытывают влияние разных групп нейромолекул [3] (таблица). Кожа иннервируется соматосенсорными нейронами, чьи тела находятся в тройничном и дорсальных корневых ганглиях, которые имеют проекцию в стволе головного мозга и спинном мозге. Желудочно-кишечный тракт иннервируется:

- 1) внешними сенсорными нейронами, идущими из дорсальных корневых ганглиев;
- 2) вегетативными нейронами, которые разделяются на парасимпатические (нерв вагус), чьи тела располагаются в узловом, яремном ганглиях и стволе мозга, и симпатические с локализацией тел в паравerteбральных ганглиях;
- 3) собственной автономной нервной системой, называемой энтеральной нервной системой, которая состоит из первичных внутренних афферентных ней-

ронов, интернейронов, мизентерического и субмукозального сплетений. Энтерическая нервная система может принимать вегетативные сигналы, регулировать кишечное микроокружение, продукцию слизи, перистальтику и реагировать на прием пищи. По-видимому, эта система играет важную роль в поддержании аллергенной толерантности в кишечнике.

В отличие от кожи и желудочно-кишечного тракта иннервация дыхательного тракта имеет некоторые особенности. Его составные части иннервируются соматосенсорными нейронами с телами, расположенными в дорзальных торакальных корневых ганглиях, и вегетативной нервной системой через парасимпатические и симпатические волокна. Однако дыхательный тракт не имеет собственной автономной нервной системы [3], что может иметь значение для манифестации локальных форм аллергии, например астмы [4, 5], локального аллергического ринита (ЛАР) [6, 7], «двойного аллергического ринита» [8, 9] и локального аллергического конъюнктивита [10].

Нейроны всех типов продуцируют различные нейромоллекулы (см. табл.), которые действуют на сами нейроны и органы и клетки-мишени, включая клетки иммунной системы [11]. Внутри нейроиммунной сети клетки иммунной системы приобретают больше функциональной пластичности. В свою очередь, все типы нейрональной активности модулируются и модифицируются клетками иммунной системы в зависимости от рецепторов, экспрессированных на клетках-мишенях [12].

НЕЙРОТРАНСМИТТЕРЫ, НЕЙРОГОРМОНЫ И НЕЙРОПЕПТИДЫ

Принадлежность нейромоллекулы к классу нейротрансмиттеров должна отвечать следующим критериям:

- 1) молекула продуцируется нейронами;
- 2) присутствует в пресинаптической мембране первого нейрона (аксона) и высвобождается в количестве, достаточном, чтобы проявить определенное действие на постсинаптическую мембрану второго нейрона в синапсе или клетку-мишень эффекторного органа;
- 3) экзогенное введение нейромолекулы напоминает эффект эндогенно синтезированного нейротрансмиттера;
- 4) существуют внутренние механизмы удаления нейротрансмиттера из сайта, где он действует [13, 14].

Нейротрансмиттеры упакованы в маленькие синаптические везикулы, которые могут быть обнаружены также в крови и органах-мишенях. С одной стороны, нейротрансмиттеры влияют на врожденный и адаптивный иммунитет, с другой – иммунные клетки через цитокины посылают сигналы в мозг, воздействуя на нейрональные процессы [12]. Неко-

торые из нейромолекул, включая допамин, L-глутамат, серотонин и субстанция Р, считаются критическими, исходя из их важной роли в классической нейроиммунной сети [15].

Нейроиммунная сеть тесно ассоциирована с осью «гипоталамус – гипофиз – надпочечники», нервом вагус, симпатической нервной системой и вагус-селезеночным синапсом [15]. В зависимости от эффекта все нейротрансмиттеры подразделяются на возбуждающие (проиммуногенные), ингибирующие (протолерогенные) и модулирующие (иммуномодулирующие). Нарушение двусторонней связи между нервной и иммунной системами является предпосылкой для иммунопатологии [15, 16] (см. табл.).

Головной мозг также синтезирует другие нейромолекулы, которые именуются нейрохимическими веществами, нейрогормонами и нейропептидами и действуют на различные рецепторы на клетках иммунной системы, но не отвечают критериям принадлежности к нейротрансмиттерам [17–20].

Т а б л и ц а

Типы синаптических нейромолекул			
Категория	Особенности	Воздействие на иммунную систему в контексте аллергического воспаления	Молекулы
Возбуждающие нейротрансмиттеры	В течение короткого времени повышают за счет потока ионов электрическую возбудимость постсинаптической мембраны, что приводит к облегчению проведения сигнала	Проиммуногенное, провоспалительное (кроме норэпинефрина)	Ацетилхолин*. Норэпинефрин*. Допамин*. L-глутамат*. Гистамин
Ингибирующие нейротрансмиттеры	В течение короткого времени снижают за счет потока ионов электрическую возбудимость постсинаптической мембраны, что приводит к замедлению проведения сигнала	Протолерогенное, противовоспалительное	Серотонин*. GABA (γ-аминомасляная кислота). Допамин*. Глицин
Модулирующие нейротрансмиттеры	Присутствуют в течение длительного времени в ликворе и влияют на активность других нейронов и клеток-мишеней	Иммуномодулирующее	Ацетилхолин. Норэпинефрин. Допамин. L-глутамат. Серотонин
Нейрогормоны	Действуют на уровне всего организма	Иммуномодулирующее	Окситоцин. Вазопрессин. Мелатонин
Нейропептиды	Являются долго действующими с медленным стартом модулирующими синаптическими нейромолекулами, упакованными в крупные гранулярные везикулы	Иммуномодулирующее	Субстанция Р. Пептид, кодируемый геном кальцитонина (CGRP). Нейромедин U. Вазоактивный интестинальный пептид
Атипичные нейротрансмиттеры	Синтезируются «по требованию» и высвобождаются из постсинаптической мембраны	Иммуномодулирующее	Оксид азота. Моноксид углерода. Сульфид водорода. Аденозин. Эндоканнабиноиды. АТФ (аденозин трифосфат)

*Также иммуномодулирующий эффект.

В настоящее время известно только 12 низкомолекулярных нейротрансмиттеров и свыше 100 нейропептидов [11]. Во время взаимодействия между нервной и иммунной системами большинство нейромолекул используют мембранные везикулы, ионные каналы, транспортеры для перемещения в экстрацеллюлярном пространстве и приближения к клетке и парные G-белки-рецепторы для сигналинга [15].

ВОЗДЕЙСТВИЕ НЕЙРОМОЛЕКУЛ НА КЛЕТКИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

В ответ на аллергены внешней среды (рис.), назальные эпителиоциты продуцируют алармины: интерлейкин (IL) 25, IL-33 и тимический стромальный лимфопоэтин (TSLP), которые вместе с нейромедиатором U [21] активируют врожденные лимфоидные клетки второй группы (ILC2) [22], дендритные клетки (DCs) и Т-хелперы 2-го типа (Th2). Эти цитокины являются важными регуляторами Th2-зависимого адаптивного ответа, так как стимулируют продукцию IL-13 и IL-5.

Аллергены, которые проходят через эпителиальный барьер дыхательных путей, подвергаются процессингу в дендритных клетках (DCs). DCs мигрируют в дренирующие лимфатические узлы, где происходит представление аллергенных пептидов, находящихся на желобках HLA II в DCs наивным Т-клеткам. Наивные Т-клетки дифференцируются в Th2 и фолликулярные хелперные клетки (Tfh). Th2 продуцируют цитокины IL-4, IL-5, IL-9 и IL-13 и функционируют как эффекторные клетки аллергического воспаления. Tfh синтезируют IL-21, IL-4 и IL-13, которые способствуют переключению синтеза антител на иммуноглобулины (Ig) класса E в процессе генетических рекомбинаций в В-клетках, созревания плазматических клеток и синтеза аллерген-специфических IgE. Антитела IgE связываются с молекулами FcεRI на тучных клетках и базофилах, что приводит к их дегрануляции и развитию аллергического воспаления за счет гистамина и других медиаторов [23, 24]. Теоретически проиммунотенные нейромолекулы должны стимулировать срыв аллергической толерантности, тогда как протолерогенные ингибировать этот процесс.

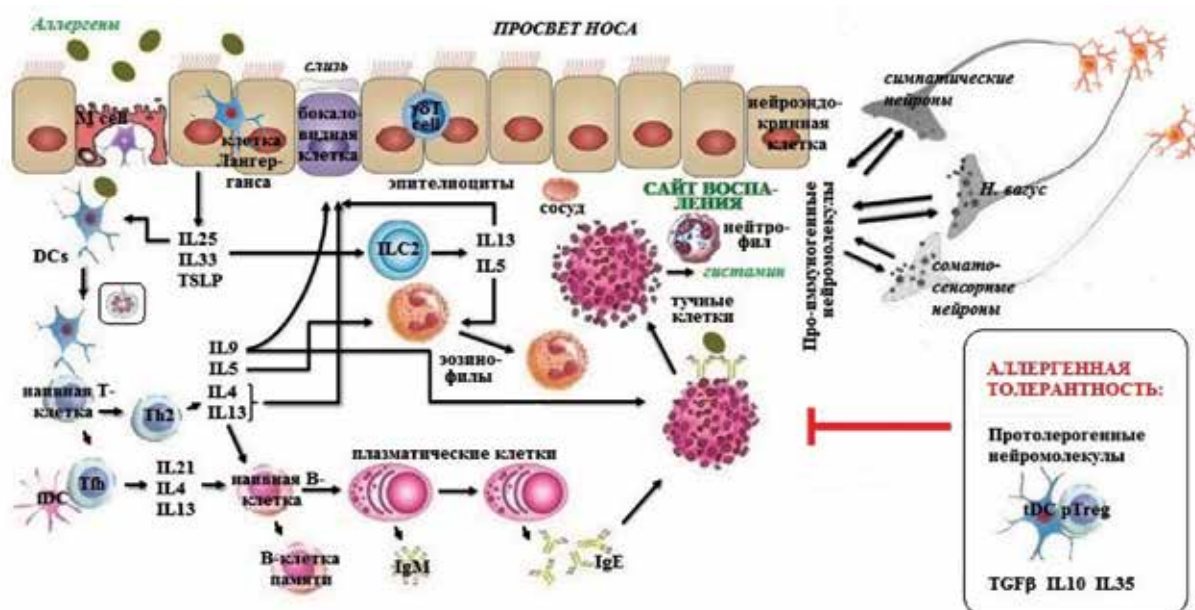


Рисунок. Срыв аллергической толерантности при аллергическом рините в контексте участия нейромолекул

Ацетилхолин

Ацетилхолин является главным нейротрансмиттером парасимпатической нервной системы, синтезируемый в нейронах из холина и ацетил-коэнзима А с помощью фермента холинацетилтрансферазы. Дефицит ацетилхолина в коре и гиппокампе головного мозга постепенно приводит к развитию болезни

Альцгеймера [25]. В норме Т-лимфоциты и моноциты могут взаимодействовать с холинергическими нервами, связанными с лимфатическими сосудами или ацетилхолином, синтезированным самими клетками иммунной системы [13]. Через мускариновые и никотиновые рецепторы ацетилхолин стимулирует дифференцировку Th2, дегрануляцию тучных клеток и базофилов. Однако он также парадоксальным

образом ингибирует пролиферацию ILC2 и стимулирует Т-регуляторные клетки (Treg). Ацетилхолин может связываться с мускариновыми рецепторами (M1AChR, M2AChR) и никотиновым рецептором ($\alpha 7nAChR$) на мерцательном эпителии, приводя к секреции слизи [3, 12].

В целом снижение ацетилхолина в органах-мишенях приводит к торможению аллергического воспаления [26]. Секретция нейропептида нейромедина U в холинергических нейронах запускает пролиферацию ILC2 и синтез Th2-цитокинов, включая IL-5 и IL-13 [27]. Отдельные хемосенсорные клетки носовой полости могут использовать холинергическую нейротрансмиссию для индукции «нейрогенного» воспаления [28].

Норэпинефрин

Норэпинефрин (норадреналин), стресс-мобилизующий симпатический нейротрансмиттер, катехоламин, продуцируется нейронами головного мозга, особенно в области моста, в симпатических ганглиях около спинного мозга и мозговом веществе надпочечников [13, 24]. Адренорецепторы экспрессируются на Т- и В-клетках, макрофагах и NK-клетках. Этот нейротрансмиттер оказывает воздействие на иммунную систему модулирующим образом. Норэпинефрин главным образом проявляет противовоспалительные эффекты за счет взаимодействия с адренорецепторами на лимфоцитах и макрофагах, ингибируя синтез фактора некроза опухоли альфа (TNF α), IL-1 β и интерферон гамма и миграцию лимфоцитов из лимфатических узлов на сайты воспаления. Норэпинефрин, связываясь с β_2 -адренорецептором на Th2, супрессирует активацию Т-клеток [3].

Кроме того, норэпинефрин стимулирует продукцию IL-10 [13], лимитирует ILC2-Th2-зависимое воспаление и ингибирует активирующее действие нейромедина U на ILC2 [29]. Однако он может снижать активность Treg. Интересно, что норэпинефрин может стимулировать воспаление в раннюю фазу и угнетать в позднюю [30].

Дофамин

Дофамин – критический нейротрансмиттер, катехоламин, связанный с эмоциями, чувством удовольствия, «системой поощрения», азартом. Снижение дофамина в черной субстанции головного мозга провоцирует постепенное развитие болезни Паркинсона, а его избыток в лобных долях может быть предпосылкой психотических эпизодов при шизофрении [25]. Дофамин синтезируется в мозге из L-тирозина ферментом тирозингидролазой. Он обнаружен в Treg, макрофагах, гранулоцитах, Т- и В-клетках, функционирует с использованием D_1 – D_5 рецепторов.

В частности, дофамин стимулирует дифференцировку Th2 посредством связывания с D_4 [15]. Активация D_1 на DCs активирует поляризацию в направлении Th2 и Th17, но сигналинг через этот рецептор, экспрессированный на Treg, ведет к торможению выше упомянутого эффекта.

Связь дофамина и CD4⁺ Т-клеток обеспечивает механизм, функционирующий в раннем возрасте в контексте повышенной склонности к Th2-зависимому аллергическому воспалению у детей [31]. Во время В-клеточно-опосредованных адаптивных ответов активность дофамина в головном мозге значительно повышается. Однако прямые эффекты дофамина на клетки иммунной системы противоречивы, так как они могут носить иммуносупрессивный характер. Сигналинг через D_4 является супрессивным в отношении лимфоцитов, что объясняется ингибированием каскада тирозинкиназ и экспрессии транскрипционных факторов. Активация через D_1 и D_5 на Treg снижает их протоерогенный потенциал. Более того, дофамин, который высвобождается из Т-клеток, может повышать продукцию сверхокисных кислородных радикалов, приводя к оксидативному стрессу и апоптозу периферических лимфоцитов. При Т-клеточно-опосредованных ответах дофамин одновременно проявляет стимуляцию продукции наивными Т-клетками, TNF и IL-10 [13, 24].

L-глутамат

L-глутамат, критический нейротрансмиттер, синтезируется из глутамата в головном мозге с помощью глутаминазы, а также из α -кетоглутаровой кислоты в цикле лимонной кислоты [15]. L-глутамат влияет на способность к обучению и запоминанию, функционируя через две группы рецепторов: метаботропные (mGluRs) и ионотропные (iGluRs). В мозге этот нейротрансмиттер может оказывать нейротоксический эффект при рассеянном склерозе и боковом амиотрофическом склерозе [25]. По отношению к иммунной системе L-глутамат предотвращает апоптоз активированных Т-клеток, облегчает TCR-сигналинг и стимулирует дифференцировку Th1. Однако в некоторых случаях L-глутамат может оказывать иммуносупрессивные свойства и способствовать разрешению хронического воспаления [15].

Серотонин

Серотонин (5-гидроокситриптамин, 5-НТ) – критический нейротрансмиттер, синтезируемый из L-триптофана в энтерохромаффинных клетках желудочно-кишечного тракта, эпителиальных нейроэндокринных клетках и нейронах центральной нервной системы. Серотонин активно захватывается тромбоцитами, базофилами и тучными клетками. С одной

стороны, серотонин в головном мозге ответствен за настроение, чувство удовольствия, сон, аппетит. Серотонин, вероятно, играет существенную роль в психо-поведенческих проявлениях депрессии, тревоги, обсессивно-компульсивном расстройстве, импульсивном расстройстве личности, аутическом спектре, дефиците внимания и гиперактивности [25].

С другой стороны, серотонин преимущественно проявляет иммуносупрессивные эффекты, хотя в редких случаях – иммуностимулирующие [32, 33]. Серотонин функционирует через 5-HT₁-5-HT₇ рецепторы как протолерогенный нейротрансмиттер, ингибирующий продукцию провоспалительных цитокинов TNF α и IL-12 и отменяющий поляризацию в направлении Th1 и Th17 при иммунопатологии. Серотонин также ингибирует синтез CXCL10, созревание провоспалительных DCs и стимулирует дифференцировку толерогенных tDCs и синтез IL-10 [34]. Во время В-клеточно-опосредованных адаптивных ответов активность серотонина в головном мозге значительно снижается. Только через 5-HT_{2B} рецептор серотонин проявляет проиммуногенный эффект в контексте поляризации Th1 и Th17 [35].

GABA

GABA – γ -аминомасляная кислота – главный тормозной нейротрансмиттер центральной нервной системы, проявляющий противотревожные свойства. Снижение GABA в головном мозге может быть предпосылкой эпилептической атаки [13]. GABA синтезируется в нейронах головного и спинного мозга, эпителиальных нейроэндокринных и других клетках во многих органах, включая дыхательный тракт, из L-глутамата с помощью глутаматдекарбоксилазы. Имеется два основных рецептора GABA: GABA_A и GABA_B, которые опосредуют активность этого нейротрансмиттера [36–38]. В настоящее время GABAергические механизмы продемонстрированы в разных частях тела, включая синтез эпителиальных нейроэндокринных клеток [12]. По отношению к иммунной системе GABA проявляет противовоспалительный и иммуносупрессивный эффекты, ингибируя дифференцировку Th1 и Th17. Однако интересно, что содержание GABA в головном мозге при воспалительном процессе повышается.

Окситоцин

Окситоцин – нейрогормон задней доли гипофиза, опосредующий устойчивость к стрессу, хорошее самочувствие, чувство любви, общительность, рост, регенерацию, деторождение [39]. Он синтезируется как неактивный белок-предшественник, кодируемый геном *OXT*, проходит через серию метаболических гидролитических трансформаций и высвобождается

в кровотоки. Окситоцин поддерживает гомеостаз, защитные реакции, аллергическую толерантность, действуя через окситоциновые рецепторы. Кроме того, окситоцин тормозит воспаление, аутоиммунные процессы и стресс-ассоциированные расстройства [40].

Мелатонин

Мелатонин, нейрогормон шишковидного тела (эпифиза), имеющий многочисленные разнообразные эффекты. Он оказывает противострессовое действие, является регулятором циркадных ритмов, нормализует содержание в крови глюкозы и холестерина. По отношению к иммунной системе мелатонин показывает проиммуногенный и противораковый эффекты. При астме он проявляет провоспалительное действие, усиливая бронхоспазм [41]. Однако мелатонин деактивирует инфламмасому NLRP3 [42] и лимитирует оксидативный стресс.

Субстанция Р

Субстанция Р, критический нейропептид нейромимунной сети, высвобождается из терминальных окончаний специфических соматосенсорных нервов в головном мозге, регулируя эмоции, а также в большинстве периферических регионов нервной системы. Этот нейропептид синтезируется во многих клетках иммунной системы [13, 15, 43]. Субстанция Р проявляет свою биологическую активность через нейрокининовые рецепторы, которые обнаружены в тесной ассоциации с клетками, содержащими серотонин и норэпинефрин. Субстанция Р усиливает Th1- или Th17-опосредованные адаптивные ответы, секрецию Т-клетками и макрофагами провоспалительных цитокинов и продукцию плазматическими клетками иммуноглобулинов. Однако CD8⁺Т-клетки и NK-клетки показывают сниженную активность в присутствии субстанции Р [15].

Пептид, кодируемый геном кальцитонина (CGRP)

Пептид, кодируемый геном кальцитонина (CGRP), существует в двух изоформах, α и β [13], кодируемых отдельными генами и синтезируемый благодаря альтернативному сплайсингу. α -CGRP высвобождается из сенсорных нейронов головного и спинного мозга и тройничного ганглия. По контрасту с α -CGRP, β -CGRP главным образом продуцируется клетками иммунной системы и эпителиальными нейроэндокринными клетками.

Рецепторы CGRP присутствуют во всех участках тела, предполагая, что этот нейропептид модулирует широкий спектр физиологических функций и патологических реакций, включая «нейрогенное» воспа-

ление. CGRP ответствен за передачу боли (мигрень), снижение аппетита, ускорение сердечного ритма. CGRP также ингибирует активацию ILC2 [44] и дифференцировку Th2 [45]. Можно констатировать, что CGRP играет роль противовоспалительного медиатора, ответственного за профилактику тканевых повреждений во время аллергического и других типов воспаления.

НЕЙРОИММУНОРЕГУЛЯЦИЯ ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКОМ РИНИТЕ

Показано, что аллергический ринит, индуцированный тревожным расстройством, у человека может быть сопоставлен с Th2-опосредованной моделью аллергического ринита у грызунов, у которых наблюдалось нарушенное социальное поведение [46]. В другом исследовании продемонстрирован иммуносупрессивный эффект триптофана, предшественника серотонина. Повышенный уровень триптофана в сыворотке найден у пациентов с сезонным ринитом вне сезона поллинозиса, при этом в период сезона цветения указанных изменений найдено не было. Кроме того, была показана связь повышенных концентраций триптофана с неэффективностью аллерген-специфической иммунотерапии [47].

Исторически подробно исследованная ГАВА-ергическая система присутствует не только в головном мозге, но и в эпителии дыхательного тракта, играя протолерогенную роль. В эксперименте протолерогенный нейротрансмиттер ГАВА ингибирует повышенную продукцию слизи и синтез IL-13 у мышей с респираторными аллергическими реакциями, вызванными овальбумином [48]. Известно, что проиммуногенный нейротрансмиттер L-глутамат является предшественником ГАВА. Интересно, что концентрация L-глутамата в назальной слизи у пациентов с аллергическим ринитом существенно выше, тогда как содержание ГАВА соответствует контрольному уровню [49].

В пилотном проекте [50] пациенты с аллергическим ринитом были исследованы с помощью испытательного социального стрессового теста (TSST), следовавшего за проведением кожных алергопроб. Оценка TSST-респондентов была проведена с измерением концентрации кортизола в слюне, шкалы тревоги и определения норэпинефрина и окситоцина в крови. Базовые концентрации, не зависящие от TSST, оказались достоверно выше у пациентов с аллергическим ринитом. Это свидетельствовало о том, что эти пациенты являются менее резистентными к стрессу. В другом исследовании тучные клетки и макрофаги в слизи носа экспрессировали рецепторы к окситоцину при его повышенной концентра-

ции в крови, что могло отражать наличие локальных ответов, связывающих нейрональные эмоции и воспаление [51]. К сожалению, подобные клинические исследования в отдельных группах с классическим аллергическим ринитом и ЛАР у людей и в эксперименте пока не проведены.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Накопление знаний о синаптических нейромоллекулах способствовало появлению концепции, что нейрональный сигналинг может приводить к «нейрогенному» воспалению [52]. Стало понятно, что нейрональная регуляция иммунитета играет важную роль в контексте аллергического воспаления [3]. Тучные клетки, принимающие участие в воспалении, находятся в тесном контакте с нервами назальной слизистой [53]. Эозинофилы, другой ключевой клеточный эффектор аллергических реакций, были также обнаружены в непосредственной близости с холинергическими нервами в носу при аллергическом рините [54]. Аллергическое воспаление в респираторном тракте вовлекает комплекс нейронов и иммунных клеток, которые могут играть критическую роль в прогрессировании болезни, а нервная система может быть новым субъектом для этого процесса [3].

Нейроны секретируют медиаторы, включая нейротрансмиттеры и нейропептиды, которые действуют на родственные рецепторы на клетках, вовлеченных в воспаление, стимулируя или регулируя иммунную систему. Эти двусторонние нейроиммунные взаимодействия проявляются достаточно рано и значительно влияют на начало и развитие аллергического воспаления. В целом молекулярные механизмы феномена «нейрогенного» воспаления полностью не исследованы. В присутствии назального аллергического воспаления нейрональная функция может быть хронически активированной в зависимости от стимуляции ноцицептивных сенсорных нервов и нейротрофинов типа фактора роста нервов (NGF) [55].

В контексте аллергического воспаления при аллергическом рините, связанного с нейроиммунной сетью, мы рассмотрели нейромоллекулы с преобладающим проиммуногенным эффектом (ацетилхолин, допамин, L-глутамат, мелатонин, субстанция P) и проявляющие потенциальное протолерогенное действие (серотонин, ГАВА, норэпинефрин, окситоцин, CGRP). На локальном (назальном) уровне аллергенная толерантность главным образом ассоциирована с особенностями иннервации носа и набором соответствующих нейротрансмиттеров [3, 13]. Когда поддержание системной аллергенной толерантности

сохраняется, но в носу наблюдается дисбаланс нейротрансмиттеров, вегетативная нервная система может быть ответственной за автономный срыв аллергенной толерантности, что приводит к ЛАР.

Мы предложили гипотезу, которая еще должна быть подтверждена, что автономный срыв толерантности в носу может быть обусловлен дисбалансом проиммуногенных и протолерогенных нейротрансмиттеров с более низким уровнем последних [56]. Парадигма нейротрансмиттерного дисбаланса представляется весьма вероятным объяснением патогенеза ЛАР у лиц с предрасположенностью к атопии, но требует дальнейшего исследования и обсуждения.

ЛИТЕРАТУРА

- Dantzer R. Neuroimmune interactions: From the brain to the immune system and vice versa. *Physiol. Rev.* 2018; 98: 477–504. DOI: 10.1152/physrev.00039.2016.
- Klimov A.V., Isaev P.Yu., Klimov V.V., Sviridova V.S. Endotypes of allergic rhinitis and asthma accompanying food allergy. *Bull. Sib. Med.* 2019; 18 (2): 287–289. DOI: 10.20538/1682-0363-2019-2-287-289.
- Voisin T., Bouvier A., Chiu I.V. Neuro-immune interactions in allergic diseases: Novel targets for therapeutics. *Int. Immunol.* 2017; 29 (6): 247–261. DOI: 10.1093/intimm/dxx040.
- Campo P., Eguíluz-Gracia I., Plaza-Serón M., Salas M., Rodríguez M.J., Pérez-Sánchez N., González M., Molina A., Mayorga C., Torres M.J., Rondón C. Bronchial asthma triggered by house dust mites in patients with local allergic rhinitis. *Allergy.* 2019; 74 (8): 1502–1510. DOI: 10.1111/all.13775.
- Kılıç E., Kutlu A., Hastalıkları G. et al. Does local allergy (entopy) exists in asthma? *J. Clin. Anal. Med.* 2016. Letters to editors from 01.02.2016. DOI: 10.4328/JCAM.3272.
- Campo P., Eguíluz-Gracia I., Bogas G., Salas M., Plaza Seron C., Perez N., Mayorga C., Torres M.J., Shamji M.H., Rondón C. Local allergic rhinitis: implications for management. *Clin. Exp. Allergy.* 2019; 49 (1): 6–16. DOI: 10.1111/cea.13192.
- Klimov A.V., Kalyuzhin O.V., Klimov V.V., Sviridova V.S. Allergic rhinitis and the phenomenon of entopy. *Bull. Sib. Med.* 2020; 3: 137–143. DOI: 10.20538/1682-0363-2020-3-137-143.
- Eguíluz-Gracia I., Fernandez-Santamaria R., Testera-Montes A., Ariza A., Campo P., Prieto A., Pérez-Sánchez N., Salas M., Mayorga C., Rondón C. Coexistence of nasal reactivity to allergens with and without IgE sensitization in patients with allergic rhinitis. *Allergy.* 2020; 1: 1689–1698. DOI: 10.1111/all.14206.
- Maoz-Segal R., Machnes-Maayan D., Veksler-Offengenden I., Frizinsky S., Hajyahia S., Agmon-Levin N. Local allergic rhinitis: An old story but a new entity. In: Gendeh B.S., Turkalj M. (eds.) Rhinosinusitis. London: IntechOpen, 2019: 1–9. DOI: 10.5772/intechopen.86212.
- Yamana Y., Fukuda K., Ko R., Uchio E. Local allergic conjunctivitis: A phenotype of allergic conjunctivitis. *Int. Ophthalmol.* 2019; 39: 2539–2544. DOI: 10.1007/s10792-019-01101-z.
- Cuevas J. Neurotransmitters and their life cycle. 2019. DOI: 10.1016/B978-0-12-801238-3.11318-2.
- Kabata H., Artis D. Neuro-immune crosstalk and allergic inflammation. *J. Clin. Invest.* 2019; 129 (4): 1475–1482. DOI: 10.1172/JCI124609.
- Kerage D., Sloan E.K., Mattarollo S.R., McCombe P.A. Interaction of neurotransmitters and neurochemicals with lymphocytes. *J. Neuroimmunology.* 2019; 332: 99–111. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2019.04.006.
- Hampel L., Lau T. Neurobiological principles: neurotransmitters. In: Riederer P., Laux G., Mulsant B., Le W., Nagatsu T. (ed.) *NeuroPsychopharmacotherapy*. Cham: Springer, 2020: 1–21. DOI: 10.1007/978-3-319-56015-1_365-1.
- Hodo T.W., de Aquino M.T.P., Shimamoto A., Shanker A. Critical neurotransmitters in the neuroimmune network. *Front. Immunol.* 2020; 11: 1869. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01869.
- Wilkinson M., Brown R.E. Chapter 5 – Neurotransmitters. In: Wilkinson M., Brown R.E. (ed.) *An introduction to neuroendocrinology*. Cambridge: Cambridge University Press, 2015: 78–119. DOI: 10.1017/CBO9781139045803.006.
- Meriney S.D., Fanselow E.E. Chapter 20 - Gaseous neurotransmitters. In: Meriney S.D., Fanselow E.E. (ed.) *Synaptic Transmission*. Cambridge: Academic Press, 2019: 435–447. DOI: 10.1016/B978-0-12-815320-8.00020-X.
- Elphick M.R., Mirabeau O., Larhammar D. Evolution of neuropeptide signalling systems. *J. Exp. Biol.* 2018; 221 (3): 1–27. DOI: 10.1242/jeb.151092.
- Silva-Vilches C., Ring S., Mahnke K. ATP and its metabolite adenosine as regulators of dendritic cell activity. *Front. Immunol.* 2018; 9: 2581. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02581.
- Fogaça M.V., Lisboa S.F., Aguilar D.C., Moreira F.A., Gomes F.V., Casarotto P.C., Guimarães F.S. Fine-tuning of defensive behaviors in the dorsal periaqueductal gray by atypical neurotransmitters. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2011; 45 (4): 357–365. DOI: 10.1590/S0100-879X2012007500029.
- Ren X., Dong F., Zhuang Y., Wang Y., Ma W. Effect of neuropeptide U on allergic airway inflammation in an asthma model (Review). *Exp. Ther. Med.* 2020; 19 (2): 809–816. DOI: 10.3892/etm.2019.8283.
- Pasha M.A., Patel G., Hopp R., Yang Q. Role of innate lymphoid cells in allergic diseases. *Allergy Asthma Proc.* 2019; 40: 138–145. DOI: 10.2500/aap.2019.40.4217.
- Schoos A.-M.M., Bullens D., Chawes B.L., De Vlieger L., DunnGalvin A., Epstein M.M., Johan Garssen J., Hilger C., Knipping K., Kuehn A., Mijakoski D., Munblit D., Nekliudov N.A., Ozdemir C., Patient K., Peroni D., Stoleski S., Stylianou E., Turkalj M., Verhoeckx K., Mihaela Zidarn M., van de Veen W. Immunological outcomes of allergen-specific immunotherapy in food allergy. *Front. Immunol.* 2020; 11: 568598. DOI: 10.3389/fimmu.2020.568598.
- Klimov V.V. From basic to clinical immunology. Cham: Springer Nature, 2019: 378. DOI: 10.1007/978-3-030-03323-1.
- Choudhury A., Sahu T., Ramanujam P.L., Banerjee A.K., Chakraborty I., Kumar A.R., Arora N. Neurochemicals, behaviours and psychiatric perspectives of neurological diseases. *Neuropsychiatry (London)*. 2018; 8 (1): 395–424. DOI: 10.4172/Neuropsychiatry.1000361.
- Bosmans G., Bassi G.S., Florens M., Gonzalez-Dominguez E., Matteoli G., Boeckxstaens G.E. Cholinergic modulation

- of type 2 immune responses. *Front. Immunol.* 2017; 8: 1873. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01873.
27. Chen C.-S., Barnoud C., Scheiermann C. Peripheral neurotransmitters in the immune system. *Curr. Opin. Physiol.* 2021; 19: 73–79. DOI: 10.1016/j.cophys.2020.09.009.
 28. Saunders C.J., Christensen M., Finger T.E., Tizzano M. Cholinergic neurotransmission links solitary chemosensory cells to nasal inflammation. *PNAS.* 2014; 111 (16): 6075–6080. DOI: 10.1073/pnas.1402251111.
 29. Moriyama S., Brestoff J.R., Flamar A.L., Moeller J.B., Klose C.S.N., Rankin L.C., Yudanin N.A., Monticelli L.A., Putzel G.G., Rodewald H.-R., Artis D. Beta2-adrenergic receptor-mediated negative regulation of group 2 innate lymphoid cell responses. *Science.* 2018; 359: 1056–1061. DOI: 10.1126/science.aan4829.
 30. Pongratz G., Straub R.H. The sympathetic nervous response in inflammation. *Arthritis Res. Ther.* 2014; 16 (6): 504–510. URL: <http://arthritis-research.com/content/16/6/504>
 31. Wang W., Cohen J.A., Wallrapp A., Trieu K.G., Barrios J., Shao F., Krishnamoorthy N., Kuchroo V.K., Jones M.R., Fine A., Bai Y., Ai X. Age-related dopaminergic innervation augments T helper 2-type allergic inflammation in the post-natal lung. *Immunity.* 2019; 51: 1102–1118. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.10.002.
 32. Herr N., Bode C., Duerschmied D. The effects of serotonin in immune cells. *Front. Cardiovasc. Med.* 2017; 4: 48. DOI: 10.3389/fcvm.2017.00048.
 33. Shajib M.S., Khan W.I. The role of serotonin and its receptors in activation of immune responses and inflammation. *Acta. Physiol. (Oxford).* 2015; 213: 561–574.
 34. Švajger U., Rožman P. Induction of tolerogenic dendritic cells by endogenous biomolecules: An Update. *Front. Immunol.* 2018; 9: 2482. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02482.
 35. Szabo A., Gogolak P., Koncz G., Foldvari Z., Pazmandi K., Miltner M., Poliska S., Bacsi A., Djurovic S., Rajnavolgyi E. Immunomodulatory capacity of the serotonin receptor 5-HT2B in a subset of human dendritic cells. *Sci. Rep.* 2018; 8: 1765. DOI: 10.1038/s41598-018-20173-y.
 36. Barragan A., Weidner J.M., Jin Z., Korpi E.R., Birnir B. GABAergic signalling in the immune system. *Acta. Physiol. (Oxford).* 2015; 213 (4): 819–827. DOI: 10.1111/apha.12467.
 37. Jin Z., Mendu S.K., Birnir B. GABA is an effective immunomodulatory molecule. *Amino Acids.* 2013; 45 (1): 87–94. DOI: 10.1007/s00726-011-1193-7.
 38. Dionisio L., De Rosa M.J., Bouzat C., Esandi M.D.C. An intrinsic GABAergic system in human lymphocytes. *Neuropharmacology.* 2011; 60 (2-3): 513–519. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2010.11.007.
 39. Moberg K.U., Handlin L., Kendall-Tackett K., Petersson M. Oxytocin is a principal hormone that exerts part of its effects by active fragments. *Medical Hypotheses.* 2019; 133: 1–9. DOI: 10.1016/j.mehy.2019.109394.
 40. Li T., Wang P., Wang S.C., Wang Y.-F. Approaches mediating oxytocin regulation of the immune system. *Front. Immunol.* 2017; 7: 693. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00693.
 41. Marseglia L., D'Angelo G., Manti S., Salpietro C., Arrigo T., Barberi I., Reiter R.J., Gitto E. Melatonin and atopy: Role in atopic dermatitis and asthma. *Int. J. Mol. Sci.* 2014; 15 (8): 13482–13493. DOI: 10.3390/ijms150813482.
 42. Hardeland R. Melatonin and inflammation – Story of a double-edged blade. *J. Pineal. Res.* 2018; 65 (4): e12525. DOI: 10.1111/jpi.12525.
 43. Mashaghi A., Marmalidou A., Tehrani M., Grace P.T., Pot-houlakis C., Dana R. Neuropeptide substance P and the immune response. *Cell. Mol. Life Sci.* 2016; 73 (22): 4249–4264. DOI: 10.1007/s00018-016-2293-z.
 44. Wallrapp A., Burkett P.R., Riesenfeld S.J., Kim S.J., Christian E., Abdulnour R.E., Thakore P.I., Schnell A., Lambden C., Herbst R., Khan P., Tsujikawa K., Ramnik J., Xavier R.J., Chiu I.M., Levy B.D., Regev A., Kuchroo V.K. Calcitonin gene-related peptide negatively regulates alarmin-driven type 2 innate lymphoid cell responses. *Immunity.* 2019; 51: 709–723. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.09.005.
 45. Nagashima H., Mahlakoiv T., Shih H.Y., Davis F.P., Meylan F., Huang Y., Harrison O.J., Yao C., Mikami Y., Urban Jr. J.F., Caron K.M., Belkaid Y., Kanno Y., Artis D., O'Shea J.J. Neuropeptide CGRP limits group 2 INNATE LYMPHOID CELL responses and constrains type 2 inflammation. *Immunity.* 2019; 51: 682–695. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.06.009.
 46. Tonelli L.H., Katz M., Kovacsics C.E., Gould T.D., Joppy B., Hoshino A., Hoffman G., Komarow H., Postolache T.T. Allergic rhinitis induces anxiety-like behavior and altered social interaction in rodents. *Brain Behav. Immun.* 2009; 23 (6): 784–793. DOI: 10.1016/j.bbi.2009.02.017.
 47. Gostner J.M., Becker K., Kofler H., Strasser B., Fuchs D. Tryptophan metabolism in allergic disorders. *Int. Arch. Allergy. Immunol.* 2016; 169: 203–215. DOI: 10.1159/000445500.
 48. Xiang Y.-Y., Wang S., Liu M., Hirota J.A., Li J., Ju W., Fan Y., Kelly M.M., Ye B., Orser B., O'Byrne P.M., Inman M.D., Yang X., Lu W.-Y. A GABAergic system in airway epithelium is essential for mucus overproduction in asthma. *Nature Med.* 2007; 3 (7): 862–867. DOI: 10.1038/nm1604.
 49. Lee H.-S., Goh E.-K., Wang S.-G., Chon K.-M., Kim H.-K., Roh H.-J. Detection of amino acids in human nasal mucosa using microdialysis technique: Increased glutamate in allergic rhinitis. *Asian Pac. J. Allergy.* 2006; 23 (4): 213–219. URL: <https://www.researchgate.net/publication/7206172>
 50. Gotovina J., Pranger C.L., Jensen A.N., Palme R., Larenas-Linnemann D., Singh J., Mösges R., Felnhöfer A., Glenk L.-M., Jensen-Jarolim E. Elevated oxytocin and noradrenaline indicate higher stress levels in allergic rhinitis patients: Implications for the skin prick diagnosis in a pilot study. *PLoS One.* 2018; 13 (5): e0196879. DOI: 10.1371/journal.pone.0196879.
 51. Szeto A., Nation D.A., Mendez A.J., Dominguez-Bendala J., Brooks L.G., Schneiderman N., Philip M., McCabe P.M. Oxytocin attenuates NADPH-dependent superoxide activity and IL-6 secretion in macrophages and vascular cells. *Am. J. Physiol. Endoc. M.* 2008; 295 (6): e1495–1501. DOI: 10.1152/ajpendo.90718.2008.
 52. Carlton S.M. Nociceptive primary afferents: they have a mind of their own. *J. Physiol.* 2014; 592 (16): 3403–3411. DOI: 10.1113/jphysiol.2013.269654.

53. Le D.D., Schmit D., Heck S., Omlor A.J., Sester M., Herr C., Schick B., Daubeuf F., Fähndrich S., Bals R., Frossard N., Al Kadah B., Dinh Q.T. Increase of mast cell-nerve association and neuropeptide receptor expression on mast cells in perennial allergic rhinitis. *Neuroimmunomodulation*. 2016; 23: 261–270. DOI: 10.1159/000453068.
54. Thornton M.A., Akasheh N., Walsh M.T., Moloney M., Sheahan P.O., Smyth C.M., Walsh R.M., Morgan R.M., Curran D.R., Walsh M.T., Gleich G.J., Costello R.W. Eosinophil recruitment to nasal nerves after allergen challenge in allergic rhinitis. *Clin. Immunol.* 2013; 147: 50–57. DOI: 10.1016/j.clim.2013.02.008.
55. Sarin S., Undem B., Sanico A., Togias A. The role of the nervous system in rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 118 (5): 999–1014. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.09.013.
56. Klimov V.V., Klimov A.V. Autonomous breakdown of the allergen tolerance in the nose. *Authorea*. 2020. June 13. DOI: 0.22541/au.159204964.43963580.

Сведения об авторах

Климов Андрей Владимирович, канд. мед. наук, ассистент, кафедра оториноларингологии, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0002-2776-5834.

Калюжин Олег Витальевич, д-р мед. наук, профессор, кафедра клинической иммунологии и аллергологии, Сеченовский университет, г. Москва. ORCID 0000-0003-3628-2436.

Климов Владимир Васильевич, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой иммунологии и аллергологии, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0001-6673-7556.

Найдина Оксана Анатольевна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра иммунологии и аллергологии, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0002-1407-2086.

(✉) **Климов Владимир Васильевич**, e-mail: klimov@mail.tomsknet.ru

Поступила в редакцию 10.02.2021

Подписана в печать 25.05.2021

Роль инфекции, вызванной вирусами герпеса и папилломы человека, в канцерогенезе предстательной железы и мочевого пузыря

Михалева Л.М.^{1,2}, Камалов А.А.^{3,4}, Марьин Г.Г.⁴, Карпов В.К.⁴, Акопян Э.П.^{1,2}, Османов О.А.⁴, Печникова В.В.^{1,2}

¹ Научно-исследовательский институт морфологии человека (НИИМЧ) имени академика А.П. Авцына Россия, 117418, г. Москва, ул. Цюрупы, 3

² Городская клиническая больница (ГКБ) № 31 Россия, 119415, г. Москва, ул. Лобачевского, 42

³ Московский государственный университет (МГУ) им. М.В. Ломоносова Россия, 119991, г. Москва, Ленинские Горы, 1

⁴ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (РМАНПО) Россия, 109240, г. Москва, ул. Солянка, 14/3

РЕЗЮМЕ

Вирус папилломы человека (ВПЧ) – это небольшой эпителиотропный, безоболочечный, двухцепочечный ДНК-вирус, который относится к семейству Papillomaviridae. Инфекция, вызванная ВПЧ, является одной из наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем. Известно, что определенные типы ВПЧ относятся к канцерогенам для человека. По данным научной литературы, имеется достоверная информация о роли высокоонкогенных типов ВПЧ в развитии рака шейки матки, анального канала, вульвы, влагалища, полового члена и ротоглотки.

Актуальным и перспективным направлением исследования в настоящее время является изучение роли ВПЧ-инфекции в раке предстательной железы (РПЖ) и раке мочевого пузыря (РМП). Однако научные данные о потенциальной патогенетической связи между этими явлениями остаются противоречивыми. Углубленное изучение вопроса о том, как вирусы герпеса и папилломы человека влияют на происхождение злокачественных опухолей предстательной железы и мочевого пузыря, течение данных заболеваний и прогноз их развития, может стать источником информации для разработки новых подходов к их диагностике, профилактике и мониторингу заболеваемости. В данном обзоре проанализированы результаты современных исследований по проблеме участия онкогенных типов ВПЧ в канцерогенезе ПЖ и МП.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, рак предстательной железы, рак мочевого пузыря, канцерогенез.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Для цитирования: Михалева Л.М., Камалов А.А., Марьин Г.Г., Карпов В.К., Акопян Э.П., Османов О.А., Печникова В.В. Роль инфекции, вызванной вирусами герпеса и папилломы человека, в канцерогенезе предстательной железы и мочевого пузыря. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (4): 153–161. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-153-161>.

The role of herpes and human papillomavirus infection in prostate and bladder carcinogenesis

Mikhaleva L.M.^{1,2}, Kamalov A.A.^{3,4}, Maryin G.G.⁴, Karpov V.K.⁴, Akopyan E.P.^{1,2}, Osmanov O.A.⁴, Pechnikova V.V.^{1,2}

¹ A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology
3, Tsyurupy Str., Moscow, 117418, Russian Federation

² City Clinical Hospital No. 31
42, Lobachevskogo Str., Moscow, 119415, Russian Federation

³ Lomonosov Moscow State University
1, Leninskiye Gory, Moscow, 119991, Russian Federation

⁴ Russian Medical Academy of Postgraduate Education
3–14, Solyanka Str., Moscow, 109240, Russian Federation

ABSTRACT

Human papillomavirus (HPV) is a small epithelial, non-enveloped, double-stranded DNA virus that belongs to the Papillomaviridae family. HPV infection is one of the most common sexually transmitted infections, and certain types of HPV are known to be carcinogenic to humans. According to the scientific literature, there is reliable information about the role of highly oncogenic HPV types in the development of cervical, anal, vulvar, vaginal, penile, and oropharyngeal cancer.

Currently, a relevant and promising research area is the study of the role of HPV infection in prostate cancer (PC) and bladder cancer (BC), but scientific data on the potential pathogenetic relationship between these phenomena remain contradictory. An in-depth study of the question how herpes and human papillomavirus affect the origin of malignant tumors of the prostate and bladder, as well as the course of these diseases, and the prognosis of their development can become a source of information for development of new approaches to their diagnosis, prevention, and monitoring of morbidity. This literature review analyzes the results of modern studies on the role of oncogenic HPV types in the carcinogenesis of PC and BC.

Key words: human papillomavirus, prostate cancer, bladder cancer, carcinogenesis.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

For citation: Mikhaleva L.M., Kamalov A.A., Maryin G.G., Karpov V.K., Akopyan E.P., Osmanov O.A., Pechnikova V.V. The role of herpes and human papillomavirus infection in prostate and bladder carcinogenesis. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (4): 153–161. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-153-161>.

ВВЕДЕНИЕ

Изучение этиологической роли инфекционных, прежде всего вирусных, агентов в канцерогенезе опухолей различной локализации является одной из актуальных современных проблем медицины. В настоящее время имеется достоверная информация о роли высокоонкогенных типов вируса папилломы человека (ВПЧ) в развитии рака шейки матки, анального канала, вульвы, влагалища, полового члена и ротоглотки.

В зарубежной и отечественной литературе появляется все больше публикаций, которые подтверждают влияние ВПЧ и герпес-вирусов на возникновение

новообразований предстательной железы и мочевого пузыря. Это обстоятельство доказывает необходимость более глубокого и тщательного изучения роли данных вирусов в возникновении, течении и прогнозировании рака предстательной железы и рака мочевого пузыря. В данном обзоре проведен анализ современных исследований по указанной теме.

РОЛЬ ВПЧ ИНФЕКЦИИ В КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Рак предстательной железы (РПЖ) является вторым по распространенности раком и пятой ведущей причиной смерти от рака у мужчин [1]. За 2018 г.,

по данным Всемирной организации здравоохранения, было установлено 1,2 млн случаев заболевания и 358 тыс. смертей [2]. Каждый год в мире регистрируется более 550 тыс. новых случаев РПЖ. В США, Канаде и некоторых европейских странах отмечены наиболее высокие показатели заболеваемости РПЖ, где он выходит на первое место в структуре онкологических заболеваний [3].

По прогнозам исследователей, в 2030 г. количество заболевших РПЖ в мире составит 1,7 млн, а число смертельных исходов от него – около 500 тыс. [4]. В России отмечен неуклонный рост заболеваемости РПЖ. По данным за 2018 г., впервые выявлено 42 518 новых случаев РПЖ. Стандартизованный показатель соответствовал 41,45 на 100 тыс. населения. Прирост заболеваемости с 2008 по 2018 г. составил 87,70% при среднем темпе роста за 2018 г. 5,92% [5].

ФАКТОРЫ РИСКА

Рак предстательной железы традиционно считается болезнью пожилых людей. Заболевание довольно редко встречается у мужчин до 45 лет, после чего отмечается рост РПЖ с максимальными показателями в возрастной группе 65–74 года [6]. К факторам риска также относят наследственность, принадлежность к негроидной расе или к этнической группе латиноамериканцев, а также ожирение, употребление алкоголя и высокий уровень тестостерона [7].

Помимо перечисленных факторов, в патогенезе РПЖ большое значение имеют инфекционные агенты [8]. По данным клинических и эпидемиологических исследований, инфекции могут приводить к хроническому воспалению, которое индуцирует воспалительное микроокружение, способствующее пролиферации злокачественных клеток, ангиогенезу и метастазированию, а также разрушает адаптивные иммунные реакции и изменяет ответ на гормональные и химиотерапевтические агенты [9, 10].

Инфекция, вызванная ВПЧ, является одной из наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), во всем мире [11]. ВПЧ – это небольшой эпителиотропный, безоболочечный, двухцепочечный ДНК-вирус, который относится к семейству Papillomaviridae. По данным множества эпидемиологических исследований, Международным агентством по исследованию рака были определены типы ВПЧ, относящиеся к канцерогенам для человека. К таким типам относятся: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 [8]. Высокоонкогенные типы ВПЧ могут вызвать рак различных локализаций, таких как шейка матки, анальный канал, вульва/влагалище, половой член и ротоглотка [12–15].

В изучении канцерогенеза, ассоциированного с ВПЧ, установлено, что наиболее известными являются исследования, посвященные ВПЧ-индуцированному раку шейки матки. При длительной вирусной нагрузке онкогенными штаммами происходит озлокачествление эпителиальных клеток. Под действием экспрессированных вирусных онкогенов *E6* и *E7* возникает инактивация супрессоров опухолевого роста *p53* и *RB* (гена ретинобластомы). Ввиду изменения нормальных функций данных супрессоров клетка начинает бесконтрольно делиться, что приводит к опухолеобразованию. Супрессия противоопухолевых свойств данных белков зависит от активности вируса: у вирусов с высокой активностью образуемые комплексы «E6–p53» и «E7–pRb» сохраняют стабильность, а инфицированные клетки, как правило, малигнизируются [16]. Известно, что ВПЧ-инфекция является одной из причин интрапростатического воспаления, и есть данные, показывающие, что хроническое воспаление участвует в регуляции клеточных событий также при канцерогенезе предстательной железы [17–20].

В 1990 г. P.J. McNicol и J.G. Dodd впервые идентифицировали ДНК ВПЧ в тканях предстательной железы с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) [21]. На сегодняшний день проводится все больше исследований для изучения связи между инфекцией ВПЧ и РПЖ.

В 2017 г. Г.М. Волгарева и соавт. провели исследование, целью которого было изучение операционного материала от 17 пациентов с РПЖ на предмет присутствия онкогена *E7* ВПЧ типа 16 методом ПЦР. При микроскопическом анализе операционного материала наличие раковой опухоли в предстательной железе было подтверждено у 16 из 17 больных. В 16 случаях был выявлен мелкоацинарный рак, у одного пациента – умеренно дифференцированная аденокарцинома. Тестирование ПЦР позволило обнаружить наличие ДНК *E7* ВПЧ типа 16 в лизатах, полученных с препаратов от семи из 17 обследованных больных. Положительным оказался результат при тестировании пяти наблюдений рака, а также двух наблюдений простатической интраэпителиальной неоплазии (*Prostatic intraepithelial neoplasia*) [22].

В 2019 г. Г.М. Волгарева и соавт. провели анализ той же группы пациентов для выявления у них ВПЧ типа 18. Онкоген *E7* был обнаружен в тканях, удаленных у больных РПЖ в двух случаях из 17. В совокупности с ранее полученными данными этот результат позволяет предположить, что ВПЧ типов 16 и 18 являются основными типами ВПЧ, ответственными за развитие рака шейки матки, и нередко присутствующим в предстательных железах больных РПЖ [16].

В 2016 г. F. Atashafrooz и соавт. провели работу, в которой оценили частоту встречаемости различных типов ВПЧ при раке и доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) в провинции Керман (Иран), используя методы ПЦР. Целью исследования являлось выявление связи ВПЧ-инфекции с возникновением РПЖ. Полимеразная цепная реакция показала, что ДНК ВПЧ была обнаружена в 20% из 100 образцов предстательной железы с раком ($n = 20$), 80% (16 пациентов) из которых имели высокоонкогенные типы ВПЧ, 40% (8 пациентов) – ВПЧ типов 16 и 18, у 30% (6 пациентов) определены ВПЧ типов 31, 33, в 10% (2 пациента) выявлен ВПЧ типа 54. ДНК высокоонкогенных типов ВПЧ была обнаружена только в 2% образцов предстательной железы с доброкачественной гиперплазией.

Данное исследование подтвердило роль ВПЧ-инфекции высокоонкогенных типов при заболеваниях предстательной железы у иранских пациентов и корреляцию между наличием ДНК ВПЧ и карциномой предстательной железы. В частности, ВПЧ типов 16 и 18 могут играть важную роль в возникновении рака предстательной железы [23].

В том же году L. Huang и соавт. исследовали образцы тканей предстательной железы от 75 пациентов с РПЖ и 73 – с доброкачественной гиперплазией. Иммуногистохимическое исследование выявило положительное окрашивание на ВПЧ типов 16 и 18 в 16 наблюдениях РПЖ (21,3%) и семи образцах ДГПЖ (9,5%) со статистически значимым различием между двумя группами ($p = 0,049$). ПЦР в сочетании с иммуноблоттингом показали наличие ВПЧ типа 16 в 17 (22,6%) и ВПЧ типа 18 (17,8%) в 13 наблюдениях, в том числе четыре положительных эпизода ВПЧ типов 16 и 18 в группе РПЖ.

В контрольной группе ДГПЖ выявлено шесть образцов, инфицированных ВПЧ типа 16 (8,2%), трех – ВПЧ типа 18 (4,1%), при этом отсутствовали пациенты с ВПЧ-инфекцией типов 16 и 18, что значительно ниже, чем в группе РПЖ. Кроме того, не было обнаружено существенных различий между результатом иммуногистохимического исследования и ПЦР в сочетании с иммуноблоттингом ($p = 0,069$). Также авторы установили, что инфицированность ВПЧ типов 16 и 18 коррелирует с клинической стадией и шкалой Глисона при РПЖ ($p < 0,05$), но не с возрастом пациента, уровнем простатического специфического антигена (ПСА) и наличием метастазов в лимфатических узлах ($p > 0,05$) [24].

В 2017 г. W.K. Glenn и соавт. провели исследование, в котором выявляли ВПЧ методом ПЦР в биопсийных образцах предстательной железы

52 мужчин с ДГПЖ, у которых через 1–10 лет развился рак простаты. Скрининг на ВПЧ с использованием ПЦР был проведен среди 28 из 52 образцов. Гены *L1* ВПЧ были выявлены у 13 пациентов с ДГПЖ и 8 – с РПЖ. Гены ВПЧ *E7* были идентифицированы в 23 случаях (82%) с ДГПЖ и в 19 (68%) с РПЖ. Одинаковые типы ВПЧ присутствовали у пациентов как с ДГПЖ, так и с РПЖ, выявленным позднее в девяти эпизодах [25].

Вирус папилломы человека 16-го типа был определен в 15% случаев ДГПЖ и 3% – РПЖ. Вирус папилломы человека 18-го типа был обнаружен у 26% образцов предстательной железы с доброкачественной опухолью и у 16% – с раком предстательной железы. Высокая достоверность данных секвенированных РНК для ВПЧ типов 16 и 18 была выявлена в 12 (2%) из 502 транскриптомов РПЖ Атласа ракового генома (The Cancer Genome Atlas, TCGA). Онкопротеин *E7* был положительным в 23 (82%) из 28 образцов с ДГПЖ, но только в 8 (29%) из 28 – с РПЖ. Более выраженная экспрессия ПСА была в 26 (50%) из 52 образцов РПЖ по сравнению с образцами ДГПЖ у тех же пациентов.

Это исследование подтверждает, что ВПЧ высокоонкогенных типов присутствуют в тканях предстательной железы с доброкачественной гиперплазией до развития ВПЧ-положительного рака простаты у тех же пациентов. Кроме того, гораздо более выраженная экспрессия онкопротеина *E7* в образцах с ДГПЖ свидетельствует о том, что онкогенная активность ВПЧ является ранним явлением в онкогенезе простаты [25].

В 2018 г. O. Medel-Flores и соавт. провели научную работу, целью которой являлось выявление связи между возникновением РПЖ и ВПЧ у жителей Мексики. Были изучены 356 парафиновых блоков от неродственных мужчин с РПЖ или ДГПЖ, при этом последние служили контрольной группой. Обнаружение ВПЧ проводили с помощью ПЦР с использованием универсальных праймеров, а вирусные генотипы определяли с помощью секвенирования или мультиплексной ПЦР [26].

Микроскопический анализ позволил идентифицировать койлоциты в материале, который впоследствии анализировали с помощью ПЦР *in situ* на наличие ВПЧ, а также иммуногистохимическим методом на выявление экспрессии p16-INK4A. ПЦР *in situ* является модификационным методом классической ПЦР, который обладает не меньшей чувствительностью, но вместе с тем позволяет визуализировать инфицированные клетки и оценить их относительное количество. Результаты показали, что высокоонкогенные ВПЧ были обнаружены в 37 из 189 (19,6%)

образцов РПЖ по сравнению с 16 из 167 (9,6%) ДГПЖ ($p = 0,01$).

Эти данные предполагают, что высокоонкогенные ВПЧ могут играть роль в развитии РПЖ. Типы 52 и 58 ВПЧ были наиболее частыми генотипами (33 и 17% соответственно), обнаруженными в изученной популяции. Койлоциты, представляющие собой патогномичный признак инфекции, обнаружены во всех ПЦР *in situ* ВПЧ-положительных образцов. Также ученые наблюдали повышенную экспрессию p16-INK4A в ВПЧ-положительных образцах по сравнению с ВПЧ-отрицательными образцами, косвенно подтверждая присутствие онкопротеина E7.

Эти результаты демонстрируют, что ВПЧ играет важную роль в развитии рака предстательной железы. Выявление высокоонкогенных ВПЧ составило 81,4% (83% в группе ДГПЖ и 79% – в группе РПЖ), а низкоонкогенных ВПЧ в 4 раза ниже – всего 19% (17% в группе с ДГПЖ и 21% – в группе с РПЖ). Генотипы вирусов, наблюдаемые в образцах в порядке уменьшения распространенности, распределялись следующим образом: ВПЧ 52 (33,3%), ВПЧ 58 (17,17%), ВПЧ 11 (12,7%), ВПЧ 18 (10,8%), ВПЧ 16 (7,8%), ВПЧ 33 (6,9%), ВПЧ 6 (5,9%) и ВПЧ 31 (4,0%) [26].

В 2020 г. G.I. Russo и соавт. провели метаанализ 30 исследований, изучающих связь между ВПЧ типов 16 и 18 с повышением значений ПСА у 6 321 обследованного. У всех мужчин с повышенным значением ПСА ($p < 0,01$) был положительный результат на ВПЧ типа 16. Было проведено семь исследований с участием 2 391 пациента с повышенным ПСА в сыворотке крови и с 4 059 пациентами контрольной группы. Все работы изучали связь между инфекцией ВПЧ типа 18 и повышением значения ПСА. Результаты исследований не выявили повышения значения ПСА ($p = 0,9$) у мужчин с положительным ВПЧ типа 18. Этот метаанализ позволяет предположить, что инфекция ВПЧ типа 16 может являться фактором риска для роста значения ПСА, тогда как аналогичной связи для ВПЧ типа 18 выявлено не было [27].

В 2019 г. M. Moghoofei и соавт. проанализировали результаты 24 исследований, проведенных с января 1990 по декабрь 2016 г., которые включали 5 546 пациентов с РПЖ, для оценки гетерогенности основных параметров, отражая область исследования, тип образца, источник ДНК ВПЧ, метод обнаружения, календарный период публикации и оценку по шкале Глисона [28]. Для выявления связи между распространенностью ВПЧ и риском развития РПЖ рассчитывали объединенное отношение шансов (ООШ) и соответствующий им 95%-й доверительный интер-

вал. Была выявлена значимая положительная ассоциация между ВПЧ-инфекцией и риском развития РПЖ (ООШ = 1,281).

Генотип типа 16 чаще встречался у пациентов с РПЖ, что значительно увеличивало риск развития рака (ООШ = 1,60). Риск развития РПЖ значительно увеличивался в возрасте 65 лет и старше (ООШ = 3,564). Результаты данного метаанализа свидетельствуют в пользу потенциальной патогенетической связи между ВПЧ-инфекцией и повышенным риском развития РПЖ, подтверждая, что ВПЧ-инфекция может играть определенную роль в риске развития РПЖ [28].

РОЛЬ ВПЧ-ИНФЕКЦИИ В КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Рак мочевого пузыря (РМП) является седьмой наиболее распространенной формой рака в мире. Распространенность является самой высокой среди мужчин, где РМП является четвертым среди распространенных раков [29]. В России заболеваемость РМП с каждым годом возрастает. В 2018 г. впервые выявлено 13 479 новых случаев РМП, стандартизованный показатель составил 13,2 на 100 тыс. населения. Прирост заболеваемости с 2008 по 2018 г. 28,12% при среднем темпе прироста 2,44% за 2018 г. [5].

Гистологически 94% РМП являются уротелиальными карциномами. Остальные случаи включают плоскоклеточную карциному (2%), аденокарциному (2%), мезенхимальные, а также другие опухоли (2%) [30]. Плоскоклеточная карцинома и уротелиальная карцинома с плоскоклеточной дифференцировкой часто представляют собой опухоли высокой степени злокачественности, связанные с плохим прогнозом и худшим исходом после хирургического вмешательства, облучения и химиотерапии, по сравнению с уротелиальными карциномами [31].

Хорошо известными факторами риска РМП являются хронические урологические заболевания, наличие сопутствующей патологии, снижающей иммунитет (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, аутоиммунный тиреоидит и др.), профессиональные вредности у работников промышленных производств, курение сигарет, употребление алкоголя, радиационное облучение, а также семейный онкологический анамнез. Факторами риска, специфически связанными с плоскоклеточным РМП, являются хроническое раздражение мочевого пузыря, вызванное длительным использованием катетеров, и перенесенная шистосоматозная инфекция [32]. Недавно ВПЧ был рассмотрен в качестве возбудителя плоскоклеточного РМП [33].

В связи с этим в последнее время проводится все больше исследований в данной области.

В 2019 г. В. Javanmard и соавт. провели исследование, в котором определяли ДНК ВПЧ в опухолевой ткани и моче при различных стадиях РМП. Средний возраст 110 пациентов составил $61,6 \pm 10$ лет, 14 пациентов были женского пола (12,7%) [34]. Авторы полагают, что отбор проб мочи для выявления ВПЧ так же надежен, как и отбор опухолевой ткани, который можно рассматривать как прогностический. ПЦР для общего праймера ВПЧ в ткани опухоли мочевого пузыря была положительной в 3 (9,4%), 22 (38,6%) и 15 (71,4%) опухолях мочевого пузыря Ta, T1 и T2 стадий соответственно ($p < 0,001$).

ПЦР для ВПЧ типа 16 в ткани опухоли мочевого пузыря была положительной в 2 (6,3%), 10 (17,5%) и 13 (61,9%), а ПЦР для ВПЧ типа 18 – в 1 (3,1%), 14 (24,6%) и 12 (57,1%) опухолях Ta, T1 и T2 стадий соответственно ($p < 0,001$). 37 (33,6%) образцов мочи были положительными для общего ВПЧ с использованием ПЦР и ВПЧ типов 16 и 18 были положительными в 17 (15,5%) и 14 (12,7%) образцах мочи соответственно. Данное исследование свидетельствует о том, что ВПЧ-инфекция может быть ассоциирована с развитием поздних стадий карцином мочевого пузыря [34].

В 2018 г. K.R. Jørgensen и соавт. провели работу, в которой оценивали связь между ВПЧ, онкопротеином p16INK4a и плоскоклеточным РМП [35]. Пациенты были разделены на три группы на основании гистологического диагноза. Всего было включено 100 пациентов: 50 с плоскоклеточным РМП, 25 – с уротелиальными карциномами и 25 – с уротелиальной карциномой с плоскоклеточной дифференцировкой. У пациентов была выявлена общая распространенность ВПЧ: 12/100 (12%), при этом у 9/50 (18%) пациентов с плоскоклеточным РМП.

В целом избыточная экспрессия p16INK4a наблюдалась у 52/100 (52%) пациентов. Однако сопутствующий ВПЧ и повышенный показатель p16INK4a были обнаружены только у 4/100 (4%) пациентов. В результате исследования продемонстрировано наличие ВПЧ у пятой части пациентов с плоскоклеточным РМП, что может иметь значительную роль в канцерогенезе плоскоклеточного РМП [35].

В 2018 г. U.K. Mette и соавт. (Индия) изучили материал от 50 пациентов с уротелиальной карциномой мочевого пузыря [36]. В качестве контроля были включены еще 10 человек, которые были госпитализированы для трансуретральной резекции предстательной железы по поводу доброкачественной ее гиперплазии и (или) уретерореноскопии по поводу мочекаменной болезни. Средний возраст пациентов

составил 54,1 года. Образцы ткани анализировали на наличие ДНК ВПЧ типов 16 и 18 с ПЦР. Патоморфологическое исследование опухолевой ткани проводили для оценки степени дифференцировки опухоли.

В общей сложности у 28 (56%) пациентов были диагностированы высокодифференцированные опухоли, а у 22 (44%) – низкодифференцированные. У 18 (36%) пациентов наблюдалась T2 или более высокая стадия заболевания. Все биопсии с опухолью и контрольные образцы были ВПЧ-отрицательными. Распространенность ВПЧ в уротелии оказалась очень низкой, независимо от стадии и степени заболевания, и, следовательно, вряд ли он является возбудителем уротелиального рака мочевого пузыря в индийской популяции. Однако роль других типов ВПЧ в этиологии РМП требует уточнения и дальнейших исследований по данной теме [36].

РОЛЬ ГЕРПЕСВИРУСОВ В КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

В настоящее время обсуждается также вопрос о роли семейства герпесвирусов в этиологии опухолей мочевого пузыря и предстательной железы. Герпес-вирусы – многочисленная группа крупных вирусов с линейной геномной ДНК размером до 20 тыс. нуклеотидных пар. Имея более чем 25 групп, только шесть достоверно могут вызывать заболевания у человека: вирусы простого герпеса (ВПГ) типов 1 и 2, вирус герпеса типа 3 (вирус куриной оспы), вирус герпеса типа 4 (вирус Эпштейна – Барр, ВЭБ), вирус герпеса типа 5 (цитомегаловирус, ЦМВ) и вирус герпеса типа 6. В литературе все чаще появляются данные об онкомодулирующем эффекте цитомегаловирусной инфекции, вируса простого герпеса, а также вируса Эпштейна – Барр.

В последние годы проводится все больше исследований о роли различных вирусов в канцерогенезе ПЖ. По данным исследования Т.Т. Андабекова и соавт. (2010 г.), РПЖ низкой степени дифференцировки наблюдался у пациентов с положительным анализом на ЦМВ ($p < 0,05$) [37]. Причем у данной категории больных пятилетняя выживаемость после радикальной простатэктомии без рецидива была ниже (38,1%) по сравнению с ЦМВ-отрицательными мужчинами (96,3%) ($p < 0,05$). Средняя продолжительность жизни умерших пациентов с ЦМВ, подвергшихся комбинированному лечению, была меньше, чем у неинфицированных больных: 27,71 и 76,6 мес соответственно ($p < 0,05$). Данные проведенного исследования показывают, что инфицированность ЦМВ является важным критерием риска

рецидива заболевания, что следует учитывать при выборе пациентов с РПЖ, нуждающихся в хирургическом лечении [37].

О.Б. Лоран и соавт. (2015) были обследованы 54 пациента (44 мужчины и 10 женщин) с РМП и один пациент с обнаруженной папилломой мочевого пузыря [38]. При патоморфологическом исследовании в 72,2% случаев (39 больных) был обнаружен уротелиальный рак с высокой степенью злокачественности, в 25,9% (14 больных) – рак с низким потенциалом злокачественности, в одном случае (1,8%) – папиллома мочевого пузыря. У 15 пациентов (27,8%) был установлен рецидив заболевания. Всем пациентам, участвующим в исследовании, также были проведены анализы крови на иммуноглобулин (Ig) G и IgM к простому герпесу I и II типа, ЦМВ, ВЭБ. Результаты исследования выявили высокие титры анти-ЦМВ IgG у больных РМП. Более того, уровень данных антител у пациентов с рецидивирующим характером опухоли, высокой степенью анаплазии и высокой стадией заболевания был намного выше. Имелась статистически достоверная взаимосвязь между наличием ДНК ЦМВ в опухоли и уровнем анти-ЦМВ IgG, а также стадией процесса, уровнем ранних антител и антител к нуклеарному антигену к ВЭБ. Кроме того, была выявлена взаимосвязь между уровнем анти-ЦМВ IgG и стадией процесса, рецидивами опухоли, уровнем ранних антител к ВЭБ, а также значительного изменения уровня анти-ВПГ и II IgG [38].

В 2018 г. И.В. Косова и соавт. обследовали и провели анализ 100 пациентов (72 мужчин и 28 женщин) 38–90 лет с диагнозом «рак мочевого пузыря». В этом исследовании были выполнены молекулярно-генетические, иммуноферментные методы диагностики наличия вирусных инфекций (ВПГ типа 1 и 2, ЦМВ, ВЭБ, а также ВПЧ высокого онкогенного риска), а также патоморфологическое (оценка лимфоцитарно-плазмочитарного инфильтрата, активности воспаления, цитопатических изменений), иммуногистохимическое исследования (CD31, EGFR, Ki67, p63, p53, CD44, Bcl-2).

В ходе данного исследования была выявлена связь между изученными показателями наличия сочетанной вирусной инфекции у больных РМП. Экспрессия EGFR и уровень анти-ВЭБ Ig-VCA ($p = 0,032$), пролиферативная активность ($p = 0,05$), p53 ($p = 0,025$) коррелировали у пациентов с наличием вирусных ДНК в опухолевой ткани, а также наличие ЦМВ имело взаимосвязь с очаговой гиперплазией в виде фолликулов ($p = 0,012$), койлоцитозом ($p = 0,028$), наличием лейкоцитов ($p = 0,012$) и эозинофилов ($p = 0,012$). Инфицированность опухолевых

тканей высокоонкогенными штаммами ВПЧ влияло на пролиферативную активность ($p = 0,05$), койлоцитоз и факторы неоплазии ($p = 0,008$). Повышение пролиферативной активности, экспрессии факторов апоптоза, ростовых факторов и факторов неоплазии у пациентов с наличием вирусных ДНК в опухолевой ткани свидетельствует о неблагоприятном течении опухолевого процесса [39].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Углубленное изучение вопроса о том, как вирусы герпеса и папилломы человека влияют на происхождение злокачественных опухолей предстательной железы и мочевого пузыря, а также на течение данных заболеваний и прогноз их развития, может стать источником информации для разработки новых подходов к их диагностике, профилактике и мониторингу заболеваемости. Кроме того, в дальнейшем полученные данные могут быть использованы в практической медицине. Это, в свою очередь, может значительно улучшить ситуацию с пятилетней выживаемостью пациентов.

Проведенный анализ имеющейся литературы показал актуальность проведения диагностики инфицирования вирусами герпеса и папилломы человека у мужской популяции населения с целью своевременного лечения. Несомненно, это станет одним из звеньев профилактики развития злокачественных опухолей предстательной железы и мочевого пузыря.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D.M., Forman D., Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer*. 2015; 136 (5): e359–386. DOI: 10.1002/ijc.29210.
2. The Global Cancer Observatory. URL: <http://gco.iarc.fr>
3. Прилепская Е.А., Мальцев Е.Г., Колонтарев К.Б., Говоров А.В., Раснер П.П., Васильев А.О., Садченко А.В., Дьяков В.Я., Пушкарь Д.Ю. Сравнительный анализ функциональных и онкологических результатов радикальной простатэктомии – позадилоной, лапароскопической и робот-ассистированной. *Онкоурология*. 2015; 11 (4): 54–58. DOI: 10.17650/1726-9776-2015-11-4-54-58.
4. Schröder F.H., Roobol M.J. Prostate cancer epidemic in sight? *Eur. Urol*. 2012; 61 (6): 1093–1095. DOI: 10.1016/j.euro.2012.03.019.
5. Злокачественные новообразования в России в 2018 году; под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019: 250.
6. Delongchamps N.B., Singh A., Haas G.P. The role of prevalence in the diagnosis of prostate cancer. *Cancer Control*. 2006; 13 (3): 158–168. DOI: 10.1177/107327480601300302.

7. Сиразиев А.М., Хасанова Г.Р., Ульянин М.Ю. Факторы риска рака предстательной железы. *Медицинский альманах*. 2019; 3-4 (60): 110–114. DOI: 10.21145/2499-9954-2019-3-110-114.
8. Chen C.J., Hsu W.L., Yang H.I., Lee M.H., Chen H.C., Chien Y.C., You S.L. Epidemiology of virus infection and human cancer. *Recent Results Cancer Res*. 2014; 93: 11–32. DOI: 10.1007/978-3-642-38965-8_2.
9. Coussens L.M., Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*. 2002; 420 (6917): 8607. DOI: 10.1038/nature01322.
10. Mantovani A., Allavena P., Sica A., Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008; 454 (7203): 436–444. DOI: 10.1038/nature07205.
11. Heidegger I., Borena W., Pichler R. The role of human papilloma virus in urological malignancies. *Anticancer Res*. 2015; 35 (5): 2513–2519.
12. Gillison M.L., Chaturvedi A.K., Anderson W.F., Fakhry C. Epidemiology of human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma. *J. Clin. Oncol*. 2015; 33 (29): 3235–3242. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.6995.
13. Gao G., Smith D.I. Human papillomavirus and the development of different cancers. *Cytogenet. Genome Res*. 2016; 150 (3-4): 185–193. DOI: 10.1159/000458166.
14. Stratton K.L., Culkin D.J. A contemporary review of HPV and penile cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2016; 30 (3): 245–249.
15. Nelson V.M., Benson A.B. 3rd. Epidemiology of anal canal cancer. *Surg. Oncol. Clin. N. Am*. 2017 26 (1): 9–15. DOI: 10.1016/j.soc.2016.07.001.
16. Волгарева Г.М., Ермилова В.Д. Обнаружение онкогена E7 вируса папилломы человека 18-го типа у больных раком предстательной железы. *Российский биотерапевтический журнал*. 2019; 18 (1): 37–41. DOI: 10.17650/1726-9784-2019-18-1-37-41
17. Jiang J., Li J., Yunxia Z., Zhu H., Liu J., Pumill C. The role of prostatitis in prostate cancer: meta-analysis. *PLoS One*. 2013; 8 (12): e85179. DOI: 10.1371/journal.pone.0085179.
18. Sfanos K.S., Isaacs W.B., De Marzo A.M. Infections and inflammation in prostate cancer. *Am. J. Clin. Exp. Urol*. 2013; 1 (1): 3–11.
19. Caini S., Gandini S., Dudas M., Bremer V., Severi E., Gherasim A. Sexually transmitted infections and prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol*. 2014; 38 (4): 329–338. DOI: 10.1016/j.canep.2014.06.002.
20. Taverna G., Pedretti E., Di Caro G., Borroni E.M., Marchesi F., Grizzi F. Inflammation and prostate cancer: friends or foe? *Inflamm. Res*. 2015; 64 (5): 275–286. DOI: 10.1007/s00011-015-0812-2.
21. McNicol P.J., Dodd J.G. Detection of human papillomavirus DNA in prostate gland tissue by using the polymerase chain reaction amplification assay. *J. Clin. Microbiol*. 1990; 28 (3): 409–412. DOI: 10.1128/JCM.28.3.409-412.1990.
22. Волгарева Г.М., Ермилова В.Д., Хачатурян А.В., Татарский В.В., Матвеев В.Б., Павлова Л.С. Детекция с помощью полимеразной цепной реакции генетического материала вируса папилломы человека 16-го типа в операционном материале от больных раком предстательной железы. *Онкоурология*. 2017; 3 (4): 51–54. DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-4-51-54 /
23. Atashafrooz F., Rokhbakhsh-Zamin F. Frequency and type distribution of human papilloma virus in patients with prostate cancer, Kerman, Southeast of Iran. *Asian Pac. J. Cancer Prev*. 2016; 17 (8): 3953–3958.
24. Huang L., Wu M.G., He J., Wei Z.S., Lü W.X., Song X.J., Zhang Y., Wu S.X., Yin Y.L., Fan Y.Y. Correlation of high-risk HPV 16/18 infections with prostate cancer. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2016; 22 (6): 501–505. PMID: 28963837.
25. Glenn W.K., Ngan C.C., Amos T.G., Edwards R.J., Swift J., Lutze-Mann L., Shang F., Whitaker N.J., Lawson J.S. High risk human papilloma viruses (HPVs) are present in benign prostate tissues before development of HPV associated prostate cancer. *Infect Agent Cancer*. 2017; 12: 46. DOI: 10.1186/s13027-017-0157-2.
26. Medel-Flores O., Valenzuela-Rodríguez V.A., Ocadiz-Delgado R., Castro-Muñoz L.J., Hernández-Leyva S., Lara-Hernández G., Silva-Escobedo J.G., Vidal P.G., Sánchez-Monroy V. Association between HPV infection and prostate cancer in a Mexican population. *Genet. Mol. Biol*. 2018; 41 (4): 781–789. DOI: 10.1590/1678-4685-GMB-2017-0331.
27. Russo G.I., Calogero A.E., C21ondorelli R.A., Scalia G., Morgia G., La Vignera S. Human papillomavirus and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Male*. 2020; 23 (2): 132–138. DOI: 10.1080/13685538.2018.1455178.
28. Moghoofei M., Keshavarz M., Ghorbani S. et al. Association between human papillomavirus infection and prostate cancer: A global systematic review and meta-analysis. *Asia Pac. J. Clin. Oncol*. 2019; 15 (5): e59–67. DOI: 10.1111/AJCO.13124.
29. Jørgensen K.R., Jensen J.B. Human papillomavirus and urinary bladder cancer revisited. *APMIS*. 2020 Feb.; 128 (2): 72–79. DOI: 10.1111/apm.13016.
30. National clinical guidelines for treatment of bladder tumors in Denmark. Denmark: Danish Bladder Cancer Group (DaBlaCa); 2017. URL: https://www.sundhed.dk/content/cms/86/15686_dablaadata_aarsrapport_2017_v2_endelig.pdf
31. Huang W., Williamson S.R., Rao Q., Lopez-Beltran A., Montironi R., Eble J.N., Grignon D.J., Idrees M.T., Emerson R.E., Zhou X.J., Zhang S., Baldridge L.A., Hahn N.M., Wang M., Koch M.O., Cheng L. Novel markers of squamous differentiation in the urinary bladder. *Hum. Pathol*. 2013; 44 (10): 1989–1997. DOI: 10.1016/j.humpath.2013.04.005.
32. Westenend P.J., Stoop J.A., Hendriks J.G. Human papilloma-viruses 6/11, 16/18 and 31/33/51 are not associated with squamous cell carcinoma of the urinary bladder. *BJU Int*. 2001; 88 (3): 198–201. DOI: 10.1046/j.1464-410x.2001.02230.x.
33. Kim S.H., Joung J.Y., Chung J., Park W.S., Lee K.H., Seo H.K. Detection of human papillomavirus infection and p16 immunohistochemistry expression in bladder cancer with squamous differentiation. *PLoS One*. 2014; 9 (3): e93525. DOI: 10.1371/journal.pone.0093525.
34. Javanmard B., Barghi M.R., Amani D., Fallah Karkan M., Mazloomfard M.M. Human papilloma virus DNA in tumor tissue and urine in different stage of bladder cancer. *Urol. J*. 2019; 16 (4): 352–356. DOI: 10.22037/uj.v0i0.4181.
35. Jørgensen K.R., Høyer S., Jakobsen J.K., Jensen T.K., Marcusen N., Wrist Lam G., Hasselager T., Thind P.O., Toft B.G., Steiniche T., Jensen J.B. Human papillomavirus and squa-

- mous cell carcinoma of the urinary bladder: DaBlaCa-10 study. *Scand. J. Urol.* 2018; 52 (5-6): 371–376. DOI:10.1080/21681805.2018.1531920.
36. Mete U.K., Shenvi S., Singh M.P., Chakraborti A., Kakkar N., Ratho R.K., Mandal A.K. Human Papillomavirus in Urothelial Carcinoma of Bladder: An Indian study. *Int. J. Appl. Basic Med. Res.* 2018; 8 (4): 217–219. DOI: 10.4103/ijabmr.IJAB-MR_91_18.
37. Андабеков Т.Т. Влияние цитомегаловирусной инфекции на клиническое течение рака предстательной железы: дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2010: 98.
38. Лоран О.Б., Синякова Л.А., Гундорова Л.В., Косов В.А., Косова И.В., Колбасов Д.Н., Дольнов И.А., Кононков И.В., Кандинова Ю.В. Роль некоторых вирусов в канцерогенезе рака мочевого пузыря. *Экспериментальная и клиническая урология.* 2015; 3: 32–37.
39. Косова И.В., Лоран О.Б., Синякова Л.А. и др. Сочетанная вирусная инфекция при раке мочевого пузыря. *Consilium Medicum.* 2018; 20 (7): 30–36. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.7.30-36.

Сведения об авторах

Михалева Людмила Михайловна, д-р мед. наук, профессор, директор НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына; зав. патологоанатомическим отделением, ГКБ № 31, г. Москва. ORCID 0000-0003-2052-914X.

Камалов Армаис Альбертович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, зав. кафедрой урологии и андрологии, директор МНОЦ, МГУ им. М.В. Ломоносова, г. Москва. ORCID 0000-0003-4251-7545.

Марьин Герман Геннадьевич, д-р мед. наук, профессор, кафедра эпидемиологии, РМАНПО, г. Москва. ORCID 0000-0003-2179-8421.

Карпов Валерий Кузьмич, канд. мед. наук, доцент, кафедра урологии и андрологии, врач высшей категории, заслуженный врач РФ, МГУ им. М.В. Ломоносова, г. Москва. ORCID 0000-0001-7644-4263.

Акопян Эмма Петросовна, науч. сотрудник, лаборатория клинической морфологии, НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына; врач-патологоанатом, ГКБ № 31, г. Москва. ORCID 0000-0002-1826-9169.

Османов Омар Асланович, аспирант, кафедра урологии и андрологии, МГУ им. М.В. Ломоносова, г. Москва. ORCID 0000-0003-1453-9771.

Печникова Валентина Викторовна, аспирант, лаборатория клинической морфологии, НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына; врач-патологоанатом, ГКБ № 31, г. Москва. ORCID 0000-0001-5896-4556.

(✉) **Михалева Людмила Михайловна**, e-mail: mikhalevalm@yandex.ru

Поступила в редакцию 08.12.2020

Подписана в печать 25.05.2021

Возможности консервативного лечения пациентов с лимфедемой конечностей (обзор литературы)

Мышенцев П.Н., Яровенко Г.В., Каторкин С.Е.

Самарский государственный медицинский университет (СамГМУ)
Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89

РЕЗЮМЕ

Представлен обзор литературных источников, посвященных различным методам лечения пациентов с лимфедемой конечностей. Статистические данные свидетельствуют о росте заболеваемости и инвалидизации пациентов с этой патологией. Вместе с тем возможности лечебных мероприятий при лимфедеме оставляют желать лучшего.

Анализ литературных данных показал, что основу лечения лимфедемы конечностей составляют комплексные консервативные мероприятия, которые должны обеспечить применение патогенетически обоснованных физических, механических и медикаментозных методов. В комплексных схемах консервативного лечения лимфатических отеков значительное место занимают физиотерапевтические методы. Ведущим среди них является регулярная комплексная противоотечная терапия. Этот метод признается ведущими специалистами в качестве основного в лечении пациентов с лимфедемой. Большое значение имеют приверженность пациентов к лечению, их социальная и психологическая поддержка. Выбор объема и метода оперативного вмешательства требует осуществления трудной, индивидуальной оценки патологических изменений, развивающихся при заболевании.

Несмотря на определенные достижения, результаты такого лечения далеки до удовлетворительных значений. Опыт большинства специалистов, занимающихся лимфедемой, свидетельствует о разумном балансе между базовой консервативной терапией и хирургическими способами лечения. Несомненно, результаты оценки этих методов позволят улучшить выбор оптимального метода лечения пациентов с лимфедемой конечностей.

Ключевые слова: лимфедема конечностей, консервативное лечение, физиотерапия.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Для цитирования: Мышенцев П.Н., Яровенко Г.В., Каторкин С.Е. Возможности консервативного лечения пациентов с лимфедемой конечностей (обзор литературы). *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (4): 162–170. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-162-170>.

Possibilities of conservative treatment of patients with lymphedema of the extremities (literature review)

Myshentsev P.N., Yarovenko G.V., Katorkin S.E.

Samara State Medical University
89, Chapaevskaya Str., Samara, 443099, Russian Federation

ABSTRACT

The literature review describes various methods for treating patients with lymphedema of the extremities. Statistics show an increase in the incidence and disability of patients with this pathology. However, the possibilities of therapeutic measures in lymphedema are far from perfect.

The analysis of literature data showed that the basis of treatment for lymphedema of the extremities is comprehensive conservative therapy with the use of pathogenetically grounded physical, mechanical, and medical methods. In complex schemes of conservative treatment for lymphedema, physiotherapy methods occupy a prominent place. The most common technique among them is regular combined decongestive therapy. This method is recognized by leading experts as the main one in treating patients with lower extremity lymphedema. Commitment of patients to treatment and their social and psychological counseling are of great importance. The choice of the volume and method of surgical intervention requires a difficult and individual assessment of pathological changes developing throughout the course of the disease.

Despite certain improvements in treatment methods, lower extremity lymphedema is still an unsolved issue. The experience of most specialists involved in lymphedema treatment demonstrates a reasonable balance between basic conservative and surgical treatment methods. Undoubtedly, results of evaluation of these methods will improve the choice of an optimal technique for treating patients with lymphedema of the extremities.

Key words: lymphedema of the extremities, conservative treatment, physiotherapy.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

For citation: Myshentsev P.N., Yarovenko G.V., Katorkin S.E. Possibilities of conservative treatment of patients with lymphedema of the extremities (literature review). *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (4): 162–170. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-162-170>.

ВВЕДЕНИЕ

Современный уровень оказания помощи пациентам с лимфедемой конечностей достаточно высок. Разрабатываются и внедряются в практическую деятельность новые способы консервативного и оперативного лечения. Вместе с тем наблюдения показывают, что при очевидном росте заболеваемости лимфедемой, связанном с онкологической патологией, воспалительными заболеваниями и пороками развития, эффективность лечебных мероприятий оставляет желать лучшего [1, 2]. Особенности патогенеза, клинического течения лимфедемы обуславливают сомнительный прогноз и мнение некоторых врачей о бесперспективности лечения пациентов с лимфедемой [3]. Несомненно, лимфедема конечностей является хроническим заболеванием, но эффективное ее лечение представляет хотя и сложную, но вполне решаемую задачу [4–7].

Основными принципами лечебной тактики являются комплексность и этапность. Опыт показывает, чем раньше начато лечение, тем лучше результат. При лечении таких пациентов необходимо также учитывать вопросы не только медицинской, но и психологической и социальной реабилитации [8]. Большое значение имеют приверженность пациента к лечебным мероприятиям, планомерное сотрудничество врача и пациента. Особую роль играет система обучения самих пациентов в борьбе со своим заболеванием [9].

В настоящее время в лечении пациентов с лимфедемой конечностей ведущее место занимают консервативные мероприятия [2, 3, 6, 10]. Они должны обеспечивать коррекцию всех взаимосвязанных патогенетических звеньев этого заболевания, носить комплексный и этапный характер, включая предоперационную подготовку и послеоперационный период [3, 5].

КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЛИМФЕДЕМЫ

Компрессионная терапия. Компрессионная терапия – один из базовых, рекомендуемых для ежедневного применения методов лечения пациентов с лимфедемой конечностей [1, 2, 4]. Применение эластичных компрессионных изделий приводит к увеличению давления в интерстициальном пространстве с усилением реабсорбции жидкости и протеинов в лимфатические капилляры. Уменьшение диаметра поверхностных и глубоких вен конечности ведет к ускорению венозного кровотока и лимфооттока в над- и подфасциальных пространствах с умеренным фибринолитическим эффектом [4, 6, 7].

При использовании эластичного бинтования или бандажирования рекомендуются бинты низкой растяжимости, так как они создают более выраженное повышение давления во время двигательной активности, способствуя работе мышечно-венозной помпы и обеспечивая высокий противоотечный эффект. Важное значение имеет структура эластичных бинтов, которая постоянно совершенствуется. Так, одно из исследований свидетельствует, что использование однослойных силиконовых бинтов, имеющих растяжимость 35%, создает оптимальное давление не только в горизонтальном, но и вертикальном положениях и при движениях пациентов. Это обеспечивает уменьшение объема и консистенции тканей конечностей до 40% [11].

Использование компрессионного медицинского трикотажа обладает рядом преимуществ. Целесообразно применять компрессионный трикотаж плоской вязки, который создает достаточное рабочее давление, обладает повышенной прочностью и износостойчивостью, препятствует образованию складок [4, 12]. При лимфедеме I стадии рекомендуется II класс компрессии. Компрессионные изделия III класса показаны при лимфедеме II стадии, IV класс (давление свыше 49 мм рт. ст.) – при лимфедеме III–IV стадий с элементами фибредемы.

Неэластичная компрессия при лимфедеме более эффективна, чем эластичная, так как улучшает опорожнение вен и отток лимфы за счет создания вокруг конечности жесткой оболочки и высокого рабочего давления. Например, приспособление «Цирк Эйд» состоит из ряда нейлоновых полос, охватывающих ногу и соединяемых вместе при помощи системы «Велкро», что позволяет пациенту дозировать давление на конечность. Изделия продаются в готовом виде или изготавливаются по заданному размеру для всей конечности или для ее отдельных сегментов [13].

В последнее время появились сообщения о применении у пациентов с лимфедемой техники наложения на конечность специальных лент Kinesiotaping [14, 15]. Ношение веерообразно расположенных лент, согласно исследованиям, может использоваться как дополнительное лечение лимфедемы с целью уменьшения отека и боли за счет стимуляции проприорецепции, кровотока и лимфооттока. Несмотря на то, что эта техника дает положительные результаты, ее использование требует детальной научной обоснованности.

Массаж. Лимфатический массаж или мануальный лимфатический дренаж в комплексном лечении пациентов с лимфедемой конечностей в последние десятилетия получил всеобщее признание в связи с его практической эффективностью и научным подтверждением его полезности [1–4, 12]. Основными эффектами мануального лимфатического дренажа являются улучшение транспортной функции лимфатической системы за счет стимуляции лимфангионов, усиления коллатерального лимфооттока, открытия лимфо-лимфатических и лимфо-венозных анастомозов. Особое значение имеет эффект реабсорбции жидкости, а главное – выведение протеинов из интерстициального пространства, что является важным для уменьшения фиброзных изменений мягких тканей при лимфедеме [3, 7, 12, 16].

Мануальный лимфатический дренаж в значительной степени отличается от традиционных видов массажной техники. Массажные движения должны быть медленными, исключаящими трение кожи. Давление, оказываемое на ткани руками, значительно ниже, чем при других видах массажа (не выше 30–40 мм рт. ст.), так как основной зоной воздействия является лимфатическая сеть кожи и подкожной клетчатки. Особое значение имеет последовательность массажных движений. Начальные действия выполняют в зоне регионарных лимфатических узлов с постепенным перемещением в периферические области конечности. Каждое движение в определенной зоне осуществляется в проксимальном направлении, исходя из принципа, что лимфа должна перемещаться в ту область, откуда она вытеснена [12, 16].

Для оценки эффективности и научной обоснованности мануального лимфатического дренажа в последнее время разработаны новые, клинически проверенные и объективные показатели. Данные биоимпедансной спектроскопии, тонометрии, индуктометрии определяют с достаточной точностью перемещение жидкости на различных сегментах конечности в зависимости от прилагаемых массажных манипуляций.

Курсовое применение профессионального мануального лимфатического массажа создает временный эффект, хотя и с определенным последствием. Поэтому важную роль играет овладение пациентом навыками этого метода для регулярного его использования в процессе комплексного самолечения [4]. Заслуживают внимания сообщения о внедрении в последние годы устройств, позволяющих проводить дозированный лимфомассаж. Так, прибор Linforoll состоит из роликового валика, приложенного к наконечнику, соединенного с компьютеризированной системой, которая позволяет в реальном времени оптимизировать давление, оказываемое валиком на основные ткани конечности, и улучшить результаты лечения [17, 18].

Лечебная физкультура. Различные физические упражнения направлены на активизацию внемлимфатических сил стимуляции лимфооттока, так как доказано значительное усиление транспорта лимфы конечностей при активных и пассивных мышечных движениях, дыхательной гимнастике [2, 3, 6]. В горизонтальном положении выполняются размеренные движения в суставах конечностей с чередованием в вертикальном состоянии ходьбы на месте, поднятием на носки, выполнением положения «ласточка».

Значительный положительный эффект при лимфатических отеках оказывает плавание. При выраженных формах лимфедемы пребывание в бассейне для пациентов становится проблематичным. В этой связи особую роль играют занятия в так называемом сухом бассейне, представляющем резервуар, заполненный специальными шариками из пластика. В сухом бассейне возможно выполнение любых движений, включая имитацию плавания. В отличие от обычного бассейна, пациенту нет необходимости снимать компрессионный бандаж [12]. В последнее время появляются сообщения о положительном эффекте дозированной скандинавской ходьбы при комплексном лечении пациентов с лимфедемой нижних конечностей [19].

Сочетание мануального лимфатического дренажа, компрессионного бандажирования, лечебной физкультуры составляет основу комплексной противоотечной терапии (Combined Decongestive Therapy). Этот метод признается ведущими специалистами в качестве основного в лечении пациентов с лимфедемой [2, 3, 9, 10, 12].

ФИЗИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

В комплексных схемах консервативного лечения лимфатических отеков значительное место занимают физиотерапевтические методы [2, 3, 4, 9].

Переменяющаяся пневматическая компрессия. Широкое применение получил метод переменяющейся пневматической компрессии (пневмомассажа конечностей) [2, 6, 20, 21]. Эффект регионарной пневматической компрессии в основном заключается в значительной реабсорбции в лимфатическое русло жидкостного компонента отека и в меньшей степени протеинов. Отмечается также снижение гидростатического давления и тканевого напряжения. Стандартная аппаратура позволяет осуществлять регулярные сеансы переменяющейся пневматической компрессии от дистальных к проксимальным отделам конечности в режимах от 30 до 50 мм рт. ст. продолжительностью 25–30 мин [9]. В последнее время для повышения эффективности этого метода внедряются приборы с режимами ретроградной пневматической компрессии с параметрами постоянного давления 40 мм рт. ст. [22].

Проводилось исследование давления тканевой жидкости при пневмокомпрессии у пациентов с лимфедемой II–IV стадии под контролем электронной манометрии и плетизмографии. Отмечено, что давление в тканевой жидкости пневматическим сжатием достигало 40–100 мм рт. ст., а объемы перемещенной тканевой жидкости варьировали от 10 до 30 мл в проксимальных отделах конечности за цикл сжатия, а в некоторых случаях – до 100 мл [23, 24]. Исследования с помощью флуоресцентной лимфографии показали, что переменяющаяся пневматическая компрессия ускоряет лимфатический поток в поверхностных лимфатических сосудах конечности с более быстрым и эффективным потоком в период расслабления, чем в период сжатия.

При лечении пациентов с лимфедемой положительную роль играет сочетание переменяющейся пневмокомпрессии с мануальным лимфатическим дренажем, лечебной физкультурой, дыхательной гимнастикой [2, 3, 7]. Одним из достоинств переменяющейся пневматической компрессии является возможность применения этого метода пациентом в домашних условиях при соблюдении показаний и противопоказаний. Для этого разработаны малогабаритные и недорогие аппараты [4, 7].

Лазеротерапия. Среди физиотерапевтических методов в лечении пациентов с лимфедемой в амбулаторных условиях получила распространение лазеротерапия [25]. Под действием низкоинтенсивного лазерного излучения происходят изменения, которые реализуются на всех уровнях живого организма. На субклеточном уровне отмечается стереохимическая перестройка молекул, активация окислительно-восстановительных процессов; на клеточном уровне наблюдается изменение мембранного потенциала,

повышение пролиферативной активности; на тканевом и органном уровнях активизируется крово- и лимфоциркуляция; на системном и организменном уровнях возникают адаптационные нейрорефлекторные и нейрогуморальные реакции [26, 27]. Для лечения низкоинтенсивным лазерным излучением применяются гелий-неоновые лазерные аппараты с длиной волны 0,63 мкм и мощностью 20 мВт и полупроводниковые инфракрасные лазеры с длиной волны 0,89 мкм, частотой 70–100 Гц и мощностью излучения 10–11 мВт.

Фотодинамическая терапия – особый метод лазерной терапии, основанный на фотохимической реакции введенного фотосенсибилизатора, избирательно накапливающегося в раковых или микробных клетках, и воздействии лазерного излучения определенной волны с целью токсического поражения патологических образований [25]. У пациентов с лимфедемой нижних конечностей, осложненной рецидивирующими рожистыми воспалениями, получила признание антимикробная фотодинамическая терапия. После применения курса фотодинамической терапии при гистологических исследованиях наблюдается значительное снижение количества лимфоцитов, гистиоцитов, уменьшение лимфатического лакунирования, а главное, отмечается практически полная элиминация микробных клеток. Это способствует не только купированию обострений рожистого воспаления, а также стабилизации клинической картины лимфедемы [25].

Магнитотерапия. В настоящее время магнитные поля широко используются в качестве мощного физиотерапевтического фактора при различной патологии. Терапевтический эффект действия магнитного поля связан прежде всего с положительными изменениями морфофункционального состояния сосудов микроциркуляторного русла: расширение сосудов, увеличение скорости кровотока и лимфооттока, улучшение реологии крови. Клинически это проявляется в противовоспалительном, трофотропном, спазмолитическом, противоотечном и дезагрегирующим действиях [25].

При лимфедеме нижних конечностей наиболее эффективным является применение постоянного магнитного поля при начальных стадиях заболевания. Так, у пациентов субъективно отмечается снижение чувства тяжести, распирания в нижних конечностях. При лимфедеме, характеризующейся значительными фиброзными изменениями мягких тканей конечности, эффекта при магнитотерапии не наблюдается [25]. Полученные данные подтверждают обоснованность терапевтического применения импульсного низкочастотного магнитного поля

лечения пациентов с лимфедемой [26]. Эффективность обусловлена различными синергетическими действиями (диамагнитная сила, действующая на жидкую среду, тепловой эффект и стимуляция транспорта макромолекулярных соединений).

Отмечены хорошие результаты как по данным клинических, так и инструментальных исследований. В частности, в основной группе пациентов авторы наблюдали клиническое улучшение по отношению к группе сравнения, о чем свидетельствует как улучшение качества жизни по шкале клинической тяжести, так и результаты эхографических исследований [26].

Электрофорез с ферментами, хлористым калием. Противоотечное и противовоспалительное действие электрофореза с указанными веществами в основном эффективно при I и II стадиях лимфедемы, что обусловлено стимуляцией водителя ритма лимфатических сосудов человека и увеличением сократительной активности лимфангионов [28, 29]. Недостатками стандартной методики электрофореза являются поверхностное действие на ткани, невозможность создания депо медикамента в данном лимфатическом регионе, быстрая элиминация лекарственного средства из очага.

Ультразвуковая терапия. Применение низкочастотного ультразвукового воздействия в совокупности с термоконтрастной абсорбцией лекарственных средств (гиалуронидаза, ронидаза) усиливает проницаемость кожного покрова для лекарственных препаратов, уменьшает плотность подкожной жировой клетчатки за счет разрыхления соединительной ткани, деполимеризации гиалуроновой кислоты [7]. Кроме того, прямое и непрямое действие ультразвука приводит к возникновению акустических потоков, кавитации, переменному звуковому давлению, что, повышая функциональную активность клетки, приводит, в конечном счете, к улучшению дренажной функции лимфатических сосудов, усилению лимфатического и венозного оттока.

Электростимуляция лимфатических сосудов. Метод позволяет существенно усилить дренажную функцию лимфатических сосудов за счет нормализации их тонуса, восстановления и ускорения ритма их сократительной активности, стимуляции дополнительных путей лимфооттока с целью оказания воздействия на ведущее звено патогенеза лимфедемы – нарушенную функцию лимфангионов [2, 4, 7, 28, 29]. Большой интерес представляют разработки по применению электростимуляции в комплексном лечении лимфедемы с помощью аппарата «Лимфавижн», действие которого основано на генерации токов, аналогичных импульсам нервной системы человека [7].

Наблюдения за пациентами с применением антропометрии, реолимфовазографического и тепловизионного исследований показали достоверное уменьшение отека на всех уровнях пораженной конечности в среднем на 12%, снижение термоасимметрии здоровой и пораженной конечностей на 48,2%, возрастание скорости лимфатического оттока на стороне поражения более чем в 2 раза. Имеется успешный опыт применения для лечения лимфедемы нижних конечностей аппарата «Боди Дрейн», предназначенного для сочетанного воздействия электростимуляции лимфатической и венозной систем и вакуумтерапии [7].

Влияние на лимфатический отток в регионе патологического процесса достигается за счет электростимулирующего воздействия на гладкие мышцы лимфатических сосудов и на поперечно-полосатую мускулатуру конечностей. Создание отрицательного давления в проекции магистральных лимфатических узлов приводит к стимуляции их дренажной функции и увеличению интенсивности перемещения внесосудистой жидкости.

Ультрафиолетовое облучение крови. В клинической практике ультрафиолетовое облучение (УФО) крови обладает мощным биостимулирующим действием на иммунитет, регенерацию тканей и улучшение реологических свойств крови. Важное значение этот метод приобретает у пациентов с лимфедемой конечностей, осложненной рецидивирующим рожистым воспалением [4, 7, 25, 28]. Наиболее выраженный эффект использования УФО крови наблюдается при обострении патологии, а также курсовое применение предупреждает развитие рецидивов рожистого воспаления. Результаты применения УФО крови показывают, что у 32,6% пациентов наблюдается хороший непосредственный результат, в 59,1% – удовлетворительный, в 8,3% – неудовлетворительный [27, 28].

Гравитационная терапия. Основным механизмом терапевтического эффекта этого метода является действие центробежных сил краниокаудального направления, создаваемых специальной установкой искусственной силы тяжести [30]. Умеренная гипергравитация (1,5 g) вызывает повышение давления в интерстициальном пространстве, усиливает функцию капиллярного лимфатического насоса. Усиление лимфооттока стимулирует лимфообразование и активность сохраненных лимфангионов. Улучшение микроциркуляции при гравитационном воздействии с активизацией обменных процессов в клетках снижает степень дистрофических изменений и разрастания соединительной ткани. Стимуляция лимфатического дренажа тканей способствует разрушению

и удалению макромолекулярных веществ из интерстициального пространства и уменьшает степень фиброзной перестройки мягких тканей [31]. Скорость вращения установки искусственной силы тяжести 29–34 об./мин, количество сеансов – 10–12, продолжительность 8–10 мин каждый [31].

Наблюдения свидетельствуют, что при комплексном лечении пациентов с лимфедемой применение гравитационной терапии целесообразно при начальных стадиях заболевания. По данным волюметрии, проводимой в конце курса лечения, уменьшение объема конечностей наблюдается преимущественно в дистальных отделах в среднем на 14% у пациентов с I стадией лимфедемы, на 12% при II стадии заболевания и на 8% у больных с III стадией лимфедемы. По данным компьютерной томографии, выполненной у пациентов после завершения комплексного лечения, наблюдается уменьшение толщины подкожной клетчатки в среднем до $12,7 \pm 1,22$ мм и снижение ее плотности с показателем $123,46 \pm 3,03$ HU [30].

Ударно-волновая терапия. Представляет интерес сообщение об использовании ударно-волновой терапии [32]. Пневматически генерируемые радиальные ударные волны стимулируют обмен веществ, а также ускоряют неоангиогенез, оказывают противовоспалительное действие и увеличивают перенос интерстициальной жидкости. В процессе лечения у пациентов с лимфедемой отмечается снижение плотности отека при пальпации, уменьшение окружности конечности. Ультразвуковое исследование регистрирует снижение эпифасциальной толщины тканей с уменьшением их гиперэхогенности. Следует отметить, что назначение некоторых физических факторов (пневмокомпрессия, ударно-волновая терапия, электростимуляция) является противопоказанием у пациентов с подозрением на острый венозный тромбоз, острое рожистое воспаление конечностей.

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Возможности медикаментозного лечения лимфедемы нижних конечностей ограничены. Различные группы лекарственных средств воздействуют на отдельные звенья патогенеза заболевания и его осложнений с разной, чаще незначительной степенью эффективности. Бензопироны (кумарин), стимулируя активность макрофагов, способствуют выведению протеинов из тканей при высокобелковых лимфатических отеках [33, 34].

Наряду с этим бензопироны увеличивают лимфоотток, уменьшают хрупкость капилляров [35, 36]. Производные флавоноидов (диосмин, гесперидин) воздействуют на три основных компонента нарушения дренажа интерстициального пространства

при отеках: микроциркуляцию, венозный и лимфатический отток. Одним из эффективных средств, по данным многочисленных исследований и высокому уровню доказательности, является детралекс. Его микронизированная очищенная флавоноидная фракция обладает определенными преимуществами, повышающими патофизиологическую направленность этого препарата [4, 5, 7].

Целесообразность системной энзимотерапии (вобэнзим, флогэнзим) при лимфедеме определяется ее положительным влиянием на реологические свойства крови, снижением агрегации тромбоцитов, усилением фибринолиза, модуляцией активности моноцитов и макрофагов, уменьшением тканевого повреждения. Клинически это проявляется главным образом иммуномодулирующим, противовоспалительным, противоотечным действиями, улучшением репаративных процессов, снижением тромботических осложнений [4, 6, 37].

Определенный интерес представляют сегментарные лимфотропные инъекции. Методика заключается в последовательном ступенчатом лимфостимулирующем воздействии на различные уровни конечности в условиях лимфатического отека. Введение препаратов, обладающих лимфостимулирующими свойствами, должно способствовать восстановлению нормального пассажа лимфы в пораженной конечности. Курс включает три сегментарных лимфотропных лимфостимулирующих инъекции с интервалом 48 ч. Состав инъекций: лидаза 32 Ед, лидокаин 100 мг, актовегин 200 мг, трамал 50 мг, 40%-й раствор глюкозы в качестве наполнителя и растворителя [7].

Рецидивирующее рожистое воспаление часто приводит к формированию стойкой лимфедемы, причем выраженность отеков всегда находится в прямой связи с частотой и тяжестью этих рецидивов [2, 4]. При обострениях рожистого воспаления в клинической практике применяются различные группы антибиотиков широкого спектра действия. Лимфотропные и эндолимфатические способы введения антибиотиков обеспечивают более длительную бактерицидную концентрацию лекарственного средства в лимфатических сосудах и узлах, что позволяет сократить общую дозу препарата и снизить побочные эффекты антибиотикотерапии [4, 6, 24, 28]. Особое значение приобретает проведение длительной профилактической антибактериальной терапии в амбулаторных условиях с использованием пролонгированных антибиотиков, в основном пенициллинового ряда (бициллин-1, бициллин-5, ретарпен) на протяжении 6–12 мес.

Заслуживает внимания сочетанное применение физиотерапевтических факторов и медикаментозных

средств. Так, ультратонотерапия при лимфатических отеках в сочетании с аппликацией хитозанового геля позволяет оптимизировать процессы неспецифической активации местной защитной реакции организма, усилению барьерной функции кожных покровов. Хитозан способствует активации макрофагов, а также может быть использован в качестве адъюванта для иммуностимулирующих средств в целях повышения выработки антител [7].

Многолетний опыт ведущих специалистов свидетельствует, что приверженность пациентов к рекомендуемым врачами самостоятельным лечебным мероприятиям является неотъемлемой частью всестороннего консервативного лечения лимфедемы. Оно включает уход за кожей, самостоятельный массаж, ношение компрессионного трикотажа, физические и дыхательные упражнения, создание возвышенного положения конечности, по возможности применение портативных аппаратов пневматической компрессии [38–40]. Наблюдение 348 пациентов с лимфедемой показало, что самолечение является существенной и важной частью ведения таких пациентов. Его легко выполнять дома и, следовательно, это решает трудности в доступности специализированного, систематического и частого ухода, экономит время и укрепляет осознание пациентом собственной ответственности за участие в результатах комплексного лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, консервативное лечение пациентов с лимфедемой конечностей, учитывая хроническое течение заболевания, показано при всех формах и стадиях болезни, должно проводиться постоянно и носить комплексный характер. Монотерапия при лимфедеме неэффективна. Целесообразно этапное и сочетанное использование нескольких способов лечения одновременно [2, 3, 7, 38, 41]. В целом успех лечения пациентов с лимфедемой конечностей зависит от ранней ее диагностики и, соответственно, раннего применения профилактических и лечебных мероприятий. Эти мероприятия, в первую очередь консервативного характера, направленные на снижение накопления тканевой жидкости и лимфы, сохранение и поддержание функции лимфатических сосудов, призваны в наибольшей степени замедлить прогрессирование заболевания, достигнуть стойкого положительного эффекта и улучшить качество жизни пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Diagnosis and treatment of primary lymphedema. Consensus document of the International Union of Phlebology. *International Angiology*. 2010; 29 (5): 454–470.

2. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2020 Consensus document of the International Society of Lymphology. *Lymphology*. 2020; 53 (1): 3–19.
3. Rubio-Maicas C., Langhaus-Nixon J., Duarte Alfonso E., Alabajos Cea A., Forner-Cordero I. Maintenance treatment in lymphedema: review. *The European Journal of Lymphology*. 2013; 24 (67-68): 52–54.
4. Поташов Л.В., Бубнова Н.А., Орлов Р.С., Борисов А.В., Борисова Р.П., Петров С.В. Хирургическая лимфология. СПб.: ЛЭТИ, 2002: 272.
5. Золотухин И.А. Лимфедема нижних конечностей в клинической практике: возможности диагностики и лечения. *Справочник поликлинического врача*. 2006; 3: 243–254.
6. Мышенцев П.Н., Каторкин С.Е. Тактика при вторичной лимфедеме нижних конечностей. *Новости хирургии*. 2014; 22 (2): 239–243. DOI: 10.18484/2305-0047.2014.2.239.
7. Бородин Ю.И., Любарский М.С., Морозов В.В. Руководство по клинической лимфологии. М.: Медицинское информационное агентство, 2010: 208.
8. Pereira de Godoy J. M. Quality of life and peripheral lymphedema. *Lymphology*. 2002; 35 (2): 72–75.
9. Torralba-Puebla T., Ortiz-Fernandez L., Zammaripa-Cuesta M. Patient education program: school of lymphedema prevention. *The European Journal of Lymphology*. 2015; 27 (73): 25–27.
10. Boccardo F. An overview of the treatment of primary and secondary lymphatic diseases: the effort of the ESL to put some order. *The European Journal of Lymphology*. 2017; 29 (77): 1–10.
11. Caldirola R., Conti E., Bordini M., Famoso L., Cestari M. Experience with siliconed bandages. *The European Journal of Lymphology*. 2017; 29 (77): 10–16.
12. Макарова В.С., Макаров И.Г., Спиридонов В.К. Консервативное лечение лимфедем: пособие для врачей. М.: ЛИИМ-ФА, 2011: 50.
13. Pastouret F., Gilbert C., Colle M., Zirak C. CIRCAID®: pressures reproducibility with BPS® guide card (built-in pressure system). *The European Journal of Lymphology*. 2016; 28 (74): 66–69.
14. Rel-Monzo P., Bayarri-Garcia V., Alabajos-Cea A., Tortosa-Soriano G., Sevilla-Perez B. Lymph Taping, complementary lymphoedema treatment? *The European Journal of Lymphology*. 2013; 24 (67-68): 56–58.
15. Ozsoy-Unubol T., Sanal-Toprak C., Bahar-Ozdemir Y., Akyuz G. Efficacy of kinesio taping in early stage breast cancer associated lymphedema: a randomized single blinded study. *Lymphology*. 2019; 52 (4): 166–176.
16. Piller N. Mld and other treatments; how do we know they are working? *The European Journal of Lymphology*. 2013; 24 (67): 24–27.
17. Michelini S., Caldirola R., Forner Cordero I., Olszewski W., Pissas A., Dimakakos E., Michelotti L. Linforoll: a new device for lymphoedema treatment. Preliminary experience. *The European Journal of Lymphology*. 2013; 23 (67-68): 25–29.
18. Olszewski W.L., Zaleska M., Michelini S.: A new method for treatment of lymphedema of limbs: standardized manual massage with a new device linforoll in conservative and surgical therapy protocols. *Lymphat. Res. Biol.* 2016 Dec.; 14 (4): 226–232. DOI: 10.1089/lrb.2015.0034.
19. Gonzales-Castro C. Brief overview of the benefits of Nordic walking in the treatment of primary and secondary lymphedema. *The European Journal of Lymphology*. 2013; 24 (69): 28–30.
20. Малинин А.А. Современная концепция тактики консервативного и сочетанного лечения лимфедемы конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2005; 11 (2): 61–69.
21. Wigg J. A pilot randomized control trial to compare a new intermittent pneumatic compression device and 12-chamber garment with current best practice in the management of limb lymphedema. *The European Journal of Lymphology*. 2009; 20 (58): 16–23.
22. Theys S., Hennequart T., Aguillar Ferrandiz M. E, Deltombe T. Press pneumatic drainage versus manual drainage In upper limb secondary lymphedema. Same compression, same benefit? *The European Journal of Lymphology*. 2015; 27 (73): 6–8.
23. Olszewski W.L., Pradeep J., Zaleska M., Cacala M., Gradalski T., Szopinska S. Hydraulics of the tissue fluid during pneumatic compression in the lymphedema of lower limbs. *The European Journal of Lymphology*. 2011; 22 (64): 14–19.
24. Zaleska M., Olszewski W.L., Cakala M. Five-years of intermittent pneumatic compression in postinflammatory, post-traumatic and post-cancer-therapy edema of lower limbs. *The European Journal of Lymphology*. 2017; 29 (76): 34–38.
25. Жуков Б.Н. Патофизиологические аспекты хронической лимфовеенозной недостаточности нижних конечностей. Самара: Офорт, 2008: 279.
26. Izzo M., Napolitano L., Coscia V., La Gatta A., Mariani F., Gasparro V. The role of diamagnetic pump (CTU mega 18) in the physical treatment of limbs lymphoedema. A clinical study. *The European Journal of Lymphology*. 2010; 21 (61): 3–8.
27. Жуков Б.Н., Лысов Н.А., Анисимов В.И. Лазерные технологии в медицине. Самара, 2001: 224.
28. Бубнова Н.А., Борисова Р.П., Борисов А.В. Теория лимфангиона и современные подходы к патогенезу, диагностике и лечению лимфедемы нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2003; 9 (2): 66–70.
29. Фионик О.В., Бубнова Н.А., Петров С.В., Ерофеев Н.П., Ладожская-Гапенко Е.Е., Семенов А.Ю. Лимфедема нижних конечностей: алгоритм диагностики и лечения. *Новости хирургии*. 2009; 17 (4): 49–64.
30. Котельников Г.П., Яшков А.В., Махова А.Н., Макаров И.В., Котельников М.Г. Экспериментальное обоснование гравитационной терапии. М.: Медицина, 2005: 277.
31. Мышенцев П.Н., Жуков Б.Н., Каторкин С.Е., Яровенко Г.В., Шишкина А.А. Комплексное лечение больных с лимфедемой нижних конечностей с использованием установки гравитационной терапии. *Вестник лимфологии*. 2011; 3: 37–41.
32. Bordini M., Cestari M., Conti E., Famoso L. Lymphedema and lipedema: usefulness of shock waves. *The European Journal of Lymphology*. 2014; 25 (71): 49–53.
33. Casley-Smith J.R., Piller N.B. The mode of action of coumarin and related compounds in the treatment of lymphedema. Stuttgart: Thieme, 1977: 33–41.
34. Clodius L., Piller N.B. The conservative treatment of post-mastectomy lymphedema patients with coumarine results

- in a marked continuous reduction in arm swelling. *Advances in lymphology*: V. Bartos (ed.). Prague: Avicenum, 1982: 471–474.
35. Piller N.B. Conservative treatment of acute chronic lymphedema with benzopyrones. *Lymphology*. 1976; 9 (4): 132–139.
36. Michelini S., Fiorentino A., Cardone M. Melilotus, rutin and bromelain in primary and secondary lymphedema. *Lymphology*. 2019; 52 (4): 177–186.
37. Oliva E., Sarcinella R. An association of immune-modulators and natural lympho-kinetics in the treatment of postmastectomy lymphedema. A observational study. *The European Journal of Lymphology*. 2014; 25 (70): 20–24.
38. Warren A.G. Lymphedema: a comprehensive review. *Ann. Plast. Surg.* 2007; 59 (4): 464–472. DOI: 10.1097/01.SAP.0000257149.42922.7E.
39. Benda K., Bendova M. Patients' self-treatment – Why and How? *The European Journal of Lymphology*. 2008; 19 (54): 6–9.
40. Ridner S.H., Fu M.R., Wanchai A., Stewart B.R., Armer J.M., Cormier J.N. Self-management of lymphedema. A systematic review of the literature from 2004 to 2011. *Nursing Research*. 2012; 61 (4): 291–299. DOI: 10.1097/NNR.0b013e-31824f82b2.
41. Tzani I., Tsihlaki M., Zerva E., Papathanasiou G., Dimakos E. Physiotherapeutic rehabilitation of lymphedema: state-of-the-art. *Lymphology*. 2018; 51 (1): 1–12.

Вклад авторов

Каторкин С.Е. – концепция и дизайн исследования, редактирование статьи. Мышенцев П.Н., Яровенко Г.В. – сбор и обработка материала, написание текста статьи.

Сведения об авторах

Мышенцев Павел Николаевич, канд. мед. наук, доцент, кафедра и клиника госпитальной хирургии, СамГМУ, г. Самара. ORCID 0000-0001-7564-8168.

Яровенко Галина Викторовна, д-р мед. наук, кафедра и клиника госпитальной хирургии, СамГМУ, г. Самара. ORCID 0000-0002-5043-7193.

Каторкин Сергей Евгеньевич, д-р мед. наук, доцент, кафедра и клиника госпитальной хирургии, СамГМУ, г. Самара. ORCID 0000-0001-7473-6692.

(✉) **Мышенцев Павел Николаевич**, e-mail: pnmy63@rambler.ru

Поступила в редакцию 22.06.2020

Подписана в печать 28.12.2020

Роль нутриентов и пробиотических препаратов в терапии депрессии

Незнанов Н.Г.^{1,2}, Рукавишников Г.В.¹, Касьянов Е.Д.¹, Ганзенко М.А.¹, Леонова Л.В.¹,
Жиляева Т.В.³, Мазо Г.Э.¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии (НМИЦ ПН)
имени В.М. Бехтерева
Россия, 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет (ПСПбГМУ) имени академика
И.П. Павлова
Россия, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8

³ Приволжский исследовательский медицинский университет (ПИМУ)
Россия, 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1

РЕЗЮМЕ

В настоящее время появляется все больше сведений о роли различных экологических факторов (особенностей питания, бактериальной флоры человека и проч.) в формировании депрессии. Воздействие на указанные факторы может быть эффективно не только в лечении депрессивного расстройства, но и его ранней профилактике. Таким образом, более подробное изучение роли экологических факторов в формировании депрессии может способствовать как лучшему пониманию этиопатогенеза данного заболевания, так и оптимизации подходов по борьбе с ним.

Цель обзора: оценить потенциальную роль в формировании депрессии ряда экологических факторов, связанных с нутритивными аспектами и особенностями микрофлоры индивида, а также перспективность стратегии воздействия на данные факторы в лечении и профилактике депрессивного расстройства.

Ключевые слова: депрессия, нутриенты, витамины, пробиотики, микробиом, экологические факторы.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Для цитирования: Незнанов Н.Г., Рукавишников Г.В., Касьянов Е.Д., Ганзенко М.А., Леонова Л.В., Жиляева Т.В., Мазо Г.Э. Роль нутриентов и пробиотических препаратов в терапии депрессии. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (4): 171–179. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-171-179>.

The role of nutrients and probiotics in treatment of depression

Neznanov N.G.^{1,2}, Rukavishnikov G.V.¹, Kasyanov E.D.¹, Ganzenko M.A.¹, Leonova L.V.¹,
Zhilyaeva T.V.³, Mazo G.E.¹

¹ V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology
3, Bekhtereva Str., St. Petersburg, 192019, Russian Federation

² I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University
6/8, Lva Tolstogo Str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

✉ Рукавишников Григорий Викторович, e-mail: grigory_v_r@mail.ru

³ *Privolzhsky Research Medical University*

10/1, Minina and Pozarskogo Sq., Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation

ABSTRACT

Currently, a growing amount of data is emerging on the role of various environmental factors (nutrients, gut microbiota, etc.) on formation of depression. The impact on these factors can be effective not only in treatment of major depressive disorder, but also in its early prevention. Therefore, a more detailed study of environmental factors in depression can lead both to a better understanding of the etiology and pathogenesis of the disorder and to optimization of approaches to its treatment. The aim of the review was to assess the potential role of a number of environmental factors associated with nutritional aspects and characteristics of individual microflora, as well as to review the prospects of a strategy for affecting these factors in treatment and prevention of depression.

Key words: depression, nutrients, vitamins, probiotics, microbiome, environmental factors.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

For citation: Neznanov N.G., Rukavishnikov G.V., Kasyanov E.D., Ganzenko M.A., Leonova L.V., Zhilyaeva T.V., Mazo G.E. The role of nutrients and probiotics in treatment of depression. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (4): 123–130. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-123-130>.

ВВЕДЕНИЕ

Депрессия – хроническое психическое заболевание со сложным этиопатогенезом, в формировании которого участвуют как различные биологические, так и средовые, в том числе и экологические факторы. По данным Всемирной организации здравоохранения, более 264 млн людей по всему миру страдают от депрессивного расстройства, которое сопряжено с высокими показателями инвалидизации [1].

Несмотря на широкую распространенность депрессии, клиническое разнообразие и многочисленные негативные последствия, большинство исследований по ее лечению и профилактике в настоящее время ориентированы на нарушения обмена нейромедиаторов. В результате за последние годы не появилось ни одного препарата с принципиально новым механизмом действия и существенным преимуществом в плане терапевтической эффективности. Известно, что на стандартные подходы к лечению депрессивных расстройств не реагирует около одной трети пациентов [2].

Однако поиску и коррекции новых потенциальных факторов риска депрессии не уделяется должного внимания, хотя появляется все больше сведений о роли различных экологических факторов (особенностей питания, бактериальной флоры человека и проч.) в формировании данного заболевания [3]. Изменения в различных нутриентах, биологически активных веществах, микрофлоре индивида способны влиять на синтез нейромедиаторов, ряд метаболических путей и активно участвовать в регу-

ляции настроения [4, 5]. В связи с этим воздействие на указанные факторы может быть эффективно не только в лечении депрессивного расстройства, но и его ранней профилактике. Таким образом, более подробное изучение роли экологических факторов в формировании депрессии может способствовать как лучшему пониманию этиопатогенеза данного заболевания, так и оптимизации подходов по борьбе с ним.

Цель обзора: оценить потенциальную роль в формировании депрессии ряда экологических факторов, связанных с нутритивными аспектами и особенностями микрофлоры индивида, а также перспективность стратегии воздействия на данные факторы в лечении и профилактике данного заболевания.

Обоснование аугментации антидепрессивной терапии нутриентами

Нутритивные факторы, микробиота и психические функции индивида (включая регуляцию настроения) находятся в комплексной, тесной взаимосвязи друг с другом. Биологически активные вещества и нутриенты перерабатываются микрофлорой кишечника и способны влиять на регуляцию гормональных, нейротрансмиттерных и сигнальных путей как желудочно-кишечного тракта, так и центральной нервной системы (ЦНС) [4]. В литературе представлены сведения о том, что нездоровое по содержанию нутриентов питание значительно повышало риск развития депрессии [2]. Наиболее подробные сведения в научной литературе по данным вопросам представлены о витаминах (фолиевая кислота, витамин D) и полиненасыщенных жирных кислотах.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ФОЛАТОВ В ТЕРАПИИ ДЕПРЕССИИ

Фолаты (витамин В9) являются собирательным термином для класса соединений, принадлежащих к группе водорастворимых витаминов [5]. Данный класс соединений играет важную роль в процессах одноуглеродного обмена, включая пути биосинтеза ключевых amino- и нуклеиновых кислот. Недостаточность фолатов сопряжена с развитием ряда сердечно-сосудистых, неврологических нарушений, заболеваний крови и репродуктивной системы. Недостаток потребления фолатов часто регистрируется в популяциях, где снижено потребление зеленых овощей и свежих фруктов. Другими пищевыми продуктами, богатыми фолатами, являются бобовые, злаки, яйца, печень.

Прием фолатов с пищей строго ассоциирован с уровнем гомоцистеина крови, а при наличии гипергомоцистеинемии дополнительный прием фолатов корригирует это состояние, что подтверждено рядом исследований [6]. В исследованиях пациентов с сердечно-сосудистой патологией и высоким уровнем гомоцистеина было показано, что лечение фолиевой кислотой достоверно снижало уровень гомоцистеина, в то время как назначение В6 и В12 не оказывало аналогичного эффекта [7]. Кроме того, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и низким уровнем фолатов увеличивается риск формирования депрессии [8].

В исследованиях по лечению депрессии использовалось несколько различных форм фолатов. Так 5-MTHF – 5-метилтетрагидрофолат (метафоллин, метилфолат) – является биологически активной формой фолатов. Данная форма наиболее приближена к натуральной пищевой форме фолатов, которая легко проникает в ЦНС (в отличие от синтетической фолиевой кислоты), не требует предварительной трансформации в печени с помощью фермента дигидрофолатредуктазы, сразу встраивается в цикл обмена фолатов. Кроме того, ее дальнейший биохимический обмен (в частности, поставка метильных групп в цикл гомоцистеин–метионин) не зависит от генетического полиморфизма MTHFR677C>T [5]. В связи с вышеуказанным в большинстве работ по влиянию фолатов на настроение изучался именно 5-MTHF.

Синтетическая фолиевая кислота гораздо более широко изучена в акушерских исследованиях, а ее химическая стабильность позволяет использовать именно эту форму фолатов в качестве фортификации пищи в нескольких странах (США, Канада, Бразилия, Австралия). В связи с этим по данной форме накоплено огромное количество наблюдательных

сведений [5–7]. Было отмечено, что фортификация пищи фолатами приводит к снижению частоты симптомов депрессии в популяции, причем у мужчин это опосредовано повышением уровня фолатов плазмы, а у женщин повышение данного уровня не отмечается [5].

В отношении депрессии была изучена эффективность применения нескольких разных форм фолатов, в разных дозах и у разных категорий пациентов. При этом исследования с дополнением антидепрессивной терапии фолатами являются более многочисленными и строгими по дизайну в отличие от исследований автономной терапии фолатами. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании в группе женщин, получавших антидепрессант флуоксетин (20 мг) вместе с фолиевой кислотой (500 мкг/сут), было 94% респондеров, в то время как в группе, принимавших флуоксетин с плацебо, респондеров был только 61% ($p < 0,005$). У мужчин в этом исследовании разница по эффективности в группах была менее значимой, при этом было отмечено и менее значимое, чем у женщин, снижение уровня гомоцистеина. Это, по мнению авторов исследования, свидетельствует о необходимости применения больших доз фолатов у мужчин. При этом для подбора оптимальных доз фолатов требуются дальнейшие исследования назначения фолатов в сочетании с другими антидепрессантами [6].

В другом исследовании с таким же дизайном ($n = 27$), где доза фолиевой кислоты составляла 10 мг/сут в группе пациентов, получавших фолаты с флуоксетином (20 мг), после 6 нед лечения средняя оценка по шкале депрессии Гамильтона (HDRS) была значительно ниже, чем в группе плацебо с флуоксетином [7]. L-метилфолат также продемонстрировал положительный эффект в качестве адъювантной терапии в дополнение к традиционным антидепрессантам [6]. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании стандартная психотропная терапия пациентов с депрессией и шизофренией успешно дополнялась метилфолатом (15 мг) в течение 6 мес. При этом значительно ускорялось клиническое и социальное выздоровление по сравнению с плацебо, причем с течением времени различия с плацебо увеличивались ($n = 123$) [5].

G.I. Papakostas и соавт. (2014) показали в клиническом исследовании, что L-метилфолат (15 мг/сут) в дополнение к терапии у пациентов ($n = 75$), изначально резистентных к антидепрессантам группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), способствовал преодолению терапевтической резистентности. В связи с этим авторы заключают, что L-метилфолат в дозе 15 мг/сут может

рассматриваться как эффективное, безопасное, относительно хорошо переносимое средство для преодоления частичного респонса или отсутствия респонса при использовании СИОЗС у пациентов с депрессивным расстройством [9]. В продленной 12-месячной открытой фазе данного исследования также были получены положительные результаты ($n = 68$) об устойчивой ремиссии у пациентов, получавших 15 мг/сут L-метилфолата [9].

Другая биологически активная форма фолатов – фолиевая кислота (лейковорин, в отличие от фолиевой кислоты, не требует преобразования в печени ферментом дигидрофолатредуктазой) при дополнительном назначении пациентам с депрессивным расстройством, резистентным к СИОЗС, продемонстрировала себя как слабо эффективное средство (уровень фолатов у пациентов в этом исследовании изначально был в норме) [2].

На основе систематического обзора и метаанализов (трех рандомизированных контролируемых) были сделаны выводы о том, что фолаты могут играть потенциальную роль в качестве дополнения к основной терапии депрессии и не могут использоваться в качестве самостоятельной терапии [5, 6]. При этом имеются предположения, что дополнение антидепрессивной терапии фолатами может быть полезно для пациентов с депрессией вне зависимости от их исходного фолатного статуса, а также вне зависимости от наличия (отсутствия) ответа на терапию антидепрессантами [2]. М. Fava и соавт. на основании обзоров литературы делают вывод, что фолаты эффективны и безопасны у некоторых пациентов с депрессивным расстройством, но необходимо больше информации о дозировании и популяциях больных, наиболее подходящих для фолатной терапии [6].

Ряд исследователей обращает внимание, что необходимы дальнейшие исследования, причем они должны быть долговременными (от 6 мес до 1 года), так как эффект назначения фолатов медленный и накапливается в течение нескольких месяцев. Малые дозы в течение длительного времени более предпочтительны по сравнению с большими дозами кратковременно или даже долговременно [6]. Большие дозы фолатов могут быть опасны для нервной системы в плане антагонизма с витамином В12 и формированием его дефицита, а также в плане провокации судорог. Кроме того, было показано, что фолиевая кислота в дозе более 5 мг/сут может вызывать возбуждение, гиперактивность, бессонницу, а в случае предрасположенности провоцировать гипоманиакальные состояния [5–7]. При этом есть сведения, что неметаболизированная фолиевая кислота (при

назначении ее в дозах, превышающих потребности) может ингибировать дальнейший обмен фолатов, что приведет к усугублению нарушений одноуглеродного метаболизма [5–7].

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ВИТАМИНА D В ТЕРАПИИ ДЕПРЕССИИ

Другим важным витамином, вызывающим значительный интерес в вопросах риска развития депрессии и ее терапии, является витамин D. Он поступает из пищи в форме витамина D2 (овощи, грибы) и витамина D3 (мясо, рыба, яйца) [10]. Несмотря на это, очень немногие продукты являются богатыми источниками витамина D. Наиболее высокое содержание витамина D характерно для продуктов животного происхождения и представлено в форме витамина D3 в жирной рыбе, яичных желтках, мясе, печени и почках. Другим важным экологическим фактором синтеза витамина D организмом является достаточное ультрафиолетовое облучение кожных покровов.

Если роль витамина D в гомеостазе кальция и поддержании костного метаболизма изучена достаточно хорошо, то его влияние на структуры ЦНС до сих пор вызывает много вопросов. Рецепторы к витамину D достаточно широко представлены в структурах мозга, которые отвечают за формирование аффективных нарушений, что дает основания предполагать его участие в механизмах формирования депрессии [11–13]. Другим важным аспектом было выявление частого снижения уровня витамина D в случаях сезонного аффективного расстройства с депрессивными эпизодами в зимний период [13]. Однако в последующих рандомизированных контролируемых исследованиях не получено однозначных сведений как о закономерном снижении витамина D при депрессии, так и его эффективности в терапии депрессивного расстройства.

В иранском исследовании использование витамина D (витамин D3 *per os* в дозе 50 тыс. МЕ каждые 2 нед) в течение 8 нед у 76 пациенток с послеродовой депрессией и сниженными показателями 25[ОН]D (менее 75 нмоль/л) вело к улучшению депрессивной симптоматики и нормализации уровня витамина в крови [14]. Оценка эффективности терапии проводилась в трех подгруппах: витамин D в сочетании с препаратами кальция; витамин D в сочетании с плацебо вместо препаратов кальция; группа исключительно с плацебо. Для оценки выраженности депрессии использовалась Эдинбургская шкала депрессии (EDDS). Снижение выраженности депрессии было отмечено для обеих подгрупп, где применялся витамин D вне зависимости от аугментации препаратами кальция. В то же время масштабное исследование ис-

пользования витамина D3 (400 МЕ/сут) и карбоната кальция (1 000 мг/сут) среди 36 282 женщин в постменопаузальном периоде не выявило значимого снижения риска развития депрессии на фоне терапии [15].

Метаанализ U. Gowda и соавт. не выявил положительной динамики симптомов депрессии при использовании витамина D как в качестве монотерапии, так и в сочетании с антидепрессантами и другими препаратами [16].

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ КЛАССА ОМЕГА-3 В ТЕРАПИИ ДЕПРЕССИИ

В течение продолжительного времени полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) изучались преимущественно в контексте их применения для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, однако растет число данных и об их роли в регуляции настроения [17]. Выделяют четыре класса ПНЖК: $\omega 3$, $\omega 6$, $\omega 7$ и $\omega 9$ (такое деление на классы основано на химическом строении – положении первой двойной связи по отношению к углероду конечной метильной группы) [17]. Наиболее важными для организма являются $\omega 3$ и $\omega 6$ ПНЖК [17].

Основным представителем полиненасыщенных жирных кислот класса $\omega 6$ является арахидоновая кислота [17]. Она поступает в организм с пищей (растительными маслами, наибольшее количество содержится в льняном масле) и частично синтезируется организмом, что обеспечивает ее постоянное присутствие в организме человека [17]. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты – эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) и докозагексаеновая кислота (ДГК) – поступают в организм только с пищей, основным их источником являются жирные сорта морских рыб [11, 17].

В настоящее время изучаются потенциальные механизмы, которые могли определять антидепрессивную активность $\omega 3$ -ПНЖК. В последнее десятилетие результаты многих экспериментальных исследований свидетельствуют в пользу того, что $\omega 3$ -ПНЖК оказывает значимое влияние на воспаление, экспрессию апоптозных генов, оксидативный стресс, нейротрофические функции и нейротрансмиттерные системы [18]. Наиболее значимую роль в противовоспалительной активности $\omega 3$ -ПНЖК имеет ЭПК. Клинические исследования показывают, что применение ЭПК в сравнении с плацебо и ДГК более эффективно в группе пациентов, имеющих биохимические маркеры воспаления (повышенный уровень С-реактивного белка [18].

В разных исследованиях использовались жирные кислоты как в качестве монотерапии, так и в каче-

стве дополнения к стандартной антидепрессивной терапии. Применялись разные дозы (от 1 до 6 г/сут) и разная длительность лечения (от нескольких недель до месяцев). Изучались разные источники жирных кислот: как чистые эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты в комбинации или изолированное их применение, так и рыбий жир, и жирные кислоты, полученные из семян растений. При этом диетическая информация не анализировалась в ходе проведения большинства исследований [11, 17].

Результаты исследований эффективности $\omega 3$ -ПНЖК дали неоднозначные выводы. На раннем этапе изучения этой проблемы были получены весьма обнадеживающие результаты. Положительный эффект был зарегистрирован как при использовании монотерапии $\omega 3$ -ПНЖК, так и при использовании их в качестве средств аугментации действия антидепрессантов [19]. Кроме того, было отмечено, что при применении $\omega 3$ -ПНЖК значительно снижается риск рецидива депрессии [20]. Вместе с тем эти исследования были проведены на малочисленных когортах без учета соотношения доз ЭПК и ДГК. В дальнейшем было показано, что терапевтическая эффективность выявляется при использовании препаратов, содержащих высокие дозы ЭПК и низкие дозы ДПК (соотношение 2–4 : 1 и более), в то время как обратная комбинация (высокие дозы ДГК и низкие дозы ЭПК) не является терапевтически эффективной при депрессии [20]. Этот результат был подтвержден проведенным метаанализом, который показал, что препараты $\omega 3$ -ПНЖК, содержащие не менее 60% ЭПК, эффективны при терапии депрессии и могут быть полезны для терапии коморбидных соматических расстройств [21].

Проведены исследования применения препаратов, содержащих только ЭПК. Применение монотерапии ЭПК в дозе 1 г/сут в течение 8 нед у пациентов с депрессивным расстройством не дал существенной редукции депрессивной симптоматики, оцениваемой по шкале депрессии Гамильтона [19]. Вместе с тем использование больших доз препарата (1,2–4 г/сут) было существенно эффективнее [19]. Однако в этом исследовании ЭПК применялось совместно с антидепрессантом. Применение ДГК изолировано в дозе 2 г/сут в течение 6 нед не оказало значимого влияния на депрессивную симптоматику [19].

Сегодня на основании проведенных метаобзоров можно предположить, что ПНЖК могут рассматриваться как эффективное средство для аугментации антидепрессантов, при этом должны использоваться препараты, содержащие ЭПК и ДГК, так как эти соединения, вероятнее всего, имеют синергический эффект по влиянию на депрессивную симптоматику.

Отдельного интереса заслуживает влияние ПНЖК на липидный спектр, широко задействованный у пациентов с депрессией при развитии метаболического синдрома, который может формироваться в процессе антидепрессивной терапии и быть связан с нарушениями пищевого поведения, большим употреблением высококалорийной пищи, содержащей большое количество животных жиров [11].

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНТИ- И ПРОБИОТИКОВ В ТЕРАПИИ ДЕПРЕССИИ

Изучение микробиота-модифицирующих терапевтических подходов связано с получением как экспериментальных, так и клинических данных о роли оси «микробиота – кишечник – мозг» в развитии депрессии [22, 23]. Эта ось опосредуется двунаправленной связью между мозгом и микробиотой, которая, как было показано, модулирует иммунную и эндокринные функции [24, 25]. Состав микробиоты связан с возрастом, экологическими факторами и особенностями питания [22, 25].

В исследованиях микробиомов истощающие микробиоту эффекты антибиотиков используются для изучения влияния уменьшения микробного разнообразия на поведение [25]. Недавние исследования начинают выявлять связи между частым воздействием антибиотиков, особенно в период развития организма, и многими серьезными заболеваниями, включая аутоиммунные и психические [26]. Тем не менее при использовании антибиотиков в экспериментальных исследованиях выделяют ряд проблем. Антибиотики обычно воздействуют на организм и его микробиом (или пересаженную микробиоту) тремя способами: истощение резидентной микробиоты, последующее обогащение устойчивой к антибиотикам микробиоты и воздействие на соответствующие ткани хозяина [27]. Влияние антибиотиков на ткани хозяина особенно важно при изучении центральной нервной системы и поведения, так как некоторые антибиотики сами могут быть нейтропротективными или нейротоксичными [28]. Это может рассматриваться как ограничения при поведенческих исследованиях с использованием антибиотиков для изменения состава микробиома.

Миноциклин – антибиотик тетрациклинового ряда, в научной литературе широко обсуждается плейотропная активность данного препарата, включающая противовоспалительный, антиоксидантный, антиапоптотический, антиглутаматергический и моноаминергический эффекты [29]. В связи с этим интерес к использованию миноциклина существенно расширился, и его рассматривают как потенциального кандидата для терапии аффективных расстройств –

биполярных и униполярных. В настоящее время проводятся клинические исследования использования миноциклина в качестве монотерапии [29].

Пробиотики широко изучались в непсихиатрических популяциях и были связаны с улучшением состояния желудочно-кишечного тракта, уменьшением воспаления и временными улучшениями когнитивных способностей [30]. Заболевания нервной системы уже сегодня рассматриваются совершенно новой сферой применения пробиотиков [26].

На данный момент в центре рынка пробиотиков находятся лактобациллы и бифидобактерии, которые широко применяются для коррекции и профилактики различных патологических состояний (бактериальный вагиноз, синдром раздраженного кишечника, диареи, ожирения, аллергических заболеваний, мочекаменной болезни).

Пробиотики, способные влиять на выраженность психических нарушений, в настоящее время рассматриваются как психобиотики [31]. Первое исследование для оценки терапевтической эффективности пребиотиков или пробиотиков при депрессии проведено более 10 лет назад, но примерно половина всех существующих исследований опубликована только за последние 2 года, что отражает быстро растущий интерес к этой области [32]. Большая часть гипотез, связанных с потенциальным терапевтическим эффектом психобиотиков на аффективную сферу, основана на экспериментальных моделях на животных, поведенческих тестах и нейрофизиологических показателях после проведения курсов пробиотиков и пребиотиков [32], а также при изменении уровня гормонов стресса, моноаминов, ГАМК-рецепторов в мозге [32, 33].

И хотя на исследования пробиотиков при психических заболеваниях возлагают определенные надежды, сообщения об их эффективности в качестве аугментирующих препаратов весьма противоречивы [33]. Многочисленные исследования изучали влияние пробиотиков на настроение как у здоровых людей, так и у пациентов с диагнозом депрессии. Недавние метаанализы данных, по большей части, подтверждают положительное влияние некоторых пробиотиков на настроение [33]. На основании полученных результатов высказано предположение, что пробиотики влияют на настроение только у пациентов с депрессией и не оказывают антидепрессивный эффект у здоровых. Кроме того, антидепрессантные эффекты пробиотиков, с большой вероятностью, ограничены молодыми взрослыми и не проявляются у лиц старше 65 лет [32].

Изучение перспектив использования пробиотиков у пациентов с депрессией имеет ряд ограниче-

ний. В первую очередь, это связано с разными дозами и длительностью приема препаратов, что затрудняет сопоставимость исследований. Аналогичную проблему представляет использование в исследованиях различных видов и штаммов бактерий. Пробиотики, которые, вероятно, обладают антидепрессивным эффектом, преимущественно относятся к родам *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, в этих родах есть много различных видов и штаммов, и их свойства не подлежат обобщению [34]. Например, *Lactobacillus rhamnosus* (штамм JB-1) не влиял на настроение или уровень тревоги у здоровых мужчин, в то время как *Lactobacillus casei* (штамм Shirota) продемонстрировал способность улучшать настроение у здоровых добровольцев с низкими исходными показателями настроения [35].

Пробиотические бактерии могут оказывать воздействие на организм через различные механизмы, которые могут быть специфичными для штамма (например, молочнокислые бактерии) или широко распространенными среди разнообразных штаммов, включая нормализацию нарушенной микробиоты, ингибирование потенциальных патогенов, продукцию полезных метаболитов или ферментов, и иммуномодуляция [32, 34]. Вместе с тем результаты клинических исследований не убедительны. Существует очень ограниченное количество доказательств эффективности пробиотических или пребиотических вмешательств по изменению микробного состава при психических заболеваниях [36]. И наоборот, пробиотики приводили к изменениям микробного состава, но без влияния на аффективные симптомы [37].

ОБСУЖДЕНИЕ

Современные методы лечения депрессии рассматривают как препараты первого выбора антидепрессанты [11]. Несмотря на расширения рынка этих препаратов, появление антидепрессантов нового поколения, включая препараты с мультирецепторной активностью, большого прогресса в эффективности не наблюдается, только у 50% пациентов удается достичь стойких ремиссий [11]. Побочные эффекты антидепрессантов существенно влияют на терапевтический процесс и снижают приверженность к терапии [11]. Сегодня аугментация (усиление активности антидепрессантов при использовании лекарственных препаратов, не относящихся к группе тимоаналептиков) – основное направление, которое широко изучается и используется для терапевтически резистентных депрессивных состояний [11]. В основном с этой целью применяются психотропные препараты (антипсихотики, соли лития, антикон-

вульсанты) и гормональные препараты. Вместе с тем использование такого подхода увеличивает количество побочных эффектов за счет как побочных эффектов дополнительных лекарственных средств, так и за счет лекарственного взаимодействия.

Несмотря на различные механизмы функционирования различных биологически активных соединений, нутриентов и их взаимодействия с микрофлорой в организме, в большинстве случаев ключевым остается вопрос: целесообразно ли применение данных соединений у всех пациентов или только у тех, у кого изначально имеется их дефицит? Потенциальными ограничениями в терапевтическом использовании данных соединений указываются трудности в определении дефицита того или иного нутриента в различных популяциях [2, 3]. Как правило, у населения развитых стран изменения в подобных показателях далеко не всегда носят клинически выраженный характер, что затрудняет и их диагностику, и определение их связи с депрессией. При этом в отношении пробиотиков отмечается, что индивиды с различной генетической предрасположенностью и вариabельными контактами с микроорганизмами могут различно реагировать на идентичные препараты [4].

Необходимость дальнейших рандомизированных исследований для выяснения эффективности, в которых будет учтена разница эффекта в подгруппах с учетом пола, наличия (отсутствия) дефицита и других факторов указывается для фолатов [5, 6], витамина D [10, 12, 14], жирных кислот [17, 19]. Для всех этих соединений изучение подходов к терапии проводится на широкой популяции пациентов с депрессивным расстройством. Поэтому результативность может быть сомнительна не ввиду недостаточного эффекта, а в связи с феноменологической и биологической гетерогенностью выборок и отсутствием четко выделенных критериев контроля (лабораторных показателей) при их использовании.

Еще одним перспективным направлением в контексте данной стратегии представляется изучение не только отдельных изолированных нутриентов, но и комплексов диетических паттернов в целом [38]. Подобный подход может помочь установить роль взаимовлияния различных нутритивных компонентов на развитие депрессии, а также их взаимодействие в контексте ряда особенностей организма (например, состава кишечной микрофлоры). Более того, модификация всей диеты в целом может оказаться более эффективной и физиологической методикой профилактики депрессивного расстройства, чем коррекция отдельных нутриентов.

Таким образом, уже в настоящее время использование нутриентов и пробиотиков можно рассматри-

вать как изменение парадигмы в лечении терапевтически резистентной депрессии. При этом важным является выбор конкретного препарата для аугментации на основе проведения лабораторного скрининга, что дает возможность применения персонализированного подхода в терапии.

ЛИТЕРАТУРА

- URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
- Ionescu D., Papakostas G. Experimental medication treatment approaches for depression. *Transl. Psychiatry*. 2017; 7 (3): e1068. DOI: 10.1038/tp.2017.33.
- Sparling T.M., Henschke N., Nesbitt R.C., Gabrysch S. The Role of Diet and Nutritional Supplementation in Perinatal Depression: a Systematic Review. *Matern. Child Nutr.* 2017; 13 (1): 10.1111/mcn.12235. DOI: 10.1111/mcn.12235.
- Huang R., Wang K., Hu J. Effect of Probiotics on Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2016; 8 (8): pii: E483. DOI: 10.3390/nu808048331.
- Naderi N., House, J.D. Recent Developments in Folate Nutrition. *Adv. Food Nutr. Res.* 2018; 83: 195–213. DOI: 10.1016/bs.afnr.2017.12.006
- Fava M., Mischoulon D. Folate in depression: efficacy, safety, differences in formulations, and clinical issues. *J. Clin. Psychiatry*. 2009; 70 (5): 12–17. DOI: 10.4088/JCP.8157su1c.03.
- Resler G., Lavie R., Campos J. et al. Effect of folic acid combined with fluoxetine in patients with major depression on plasma homocysteine and vitamin B12, and serotonin levels in lymphocytes. *Neuroimmunomodulation*. 2008; 15 (3): 145–152. DOI: 10.1159/000151527.
- Касьянов Е.Д., Мазо Г.Э. Нарушения одноуглеродного обмена при терапевтически резистентных депрессиях: два семейных клинических случая. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2019; 2: 43–43. DOI: 10.24411/2588-0527-2019-10064.
- Papakostas G.I., Shelton R.C., Zajecka J.M., et al. Effect of adjunctive-methylfolate 15 mg among inadequate responders to SSRIs in depressed patients who were stratified by biomarker levels and genotype. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2014; 75 (8): 855–863. DOI: 10.4088/jcp.13m08947.
- Wilson L.R., Tripkovic L., Hart K.H., Lanham-New S.A. Vitamin D deficiency as a public health issue: using vitamin D2 or vitamin D3 in future fortification strategies. *Proc. Nutr. Soc.* 2017; 76 (3): 392–399. DOI: 10.1017/S0029665117000349
- Депрессия и риск развития соматических заболеваний: руководство для врачей; под ред. Н.Г. Незнанова, Г.Э. Мазо, А.О. Кибитова. М.: Специальное издательство медицинских книг, 2018: 248.
- Дорофейков В.В., Петрова Н.Н., Задорожная М.С. Диагностическое и прогностическое значение определения витамина D(OH) в сыворотке крови при депрессии. *Медицинский алфавит*. 2018; 2 (17): 47–52.
- Li G., Mbuagbaw L., Samaan Z., Zhang S., Adachi J.D., Papaioannou A., Thabane L. Efficacy of vitamin D supplementation in depression in adults: a systematic review protocol. *Syst. Rev.* 2013;2: 64. DOI: 10.1186/2046-4053-2-64.
- Amini S., Amani R., Jafarirad S., Cheraghian B., Sayyah M., Hemmati A.A. The effect of vitamin D and calcium supplementation on inflammatory biomarkers, estradiol levels and severity of symptoms in women with postpartum depression: a randomized double-blind clinical trial. *Nutr. Neurosci.* 2020; Online ahead of print: 1–11. DOI: 10.1080/1028415X.2019.1707396.
- Bertone-Johnson E.R., Powers S.I., Spangler L. et al. Vitamin D supplementation and depression in the women's health initiative calcium and vitamin D trial. *Am. J. Epidemiol.* 2012; 176 (1): 1–13. DOI: 10.1093/aje/kwr482.
- Gowda U., Mutowo M.P., Smith B.J., Wluka A.E., Renzaho A.M. Vitamin D supplementation to reduce depression in adults: meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition*. 2015; 31 (3): 421–429. DOI: 10.1016/j.nut.2014.06.017.
- Васьковский В.Е., Горбач Т.А., Есипов А.В., Светашев В.И., Яцкова М.А. Препараты омега-3 жирных кислот и их применение в медицине. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2010; 40 (2): 15–19.
- Rapaport M.H., Nierenberg A.A., Schettler P.J. et al. Inflammation as a predictive biomarker for response to omega-3 fatty acids in major depressive disorder: a proof-of-concept study. *Mol. Psychiatry*. 2016; 21 (1): 71–79. DOI: 10.1038/mp.2015.22.
- Peet M., Horrobin D.F. A dose-ranging study of the effects of ethyl-eicosapentaenoate in patients with ongoing depression despite apparently adequate treatment with standard drugs. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2002; 59 (10): 913–919. DOI: 10.1001/archpsyc.59.10.913.
- Ginty A.T., Conklin S.M. Short-term supplementation of acute long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids may alter depression status and decrease symptomology among young adults with depression: A preliminary randomized and placebo controlled trial. *Psychiatry Res.* 2015; 229 (1-2): 485–489. DOI: 10.1016/j.psychres.2015.05.072.
- Sublette M.E., Ellis S.P., Geant A.L., Mann J.J. Meta-analysis of the effects of eicosapentaenoic acid (EPA) in clinical trials in depression. *J. Clin. Psychiatry*. 2011; 72 (12): 1577–1584. DOI: 10.4088/JCP.10m06634.
- Кострюкова Е.С., Алифирова В.М., Жукова Н.Г. и др. Обонятельная дисфункция и изменение микробиоты как ранние немоторные проявления болезни Паркинсона. *Бюллетень сибирской медицины*. 2016; 15 (5): 66–74. DOI: 10.20538/1682-0363-2016-5-66-74.
- Cusotto S., Sandhu K.V., Dinan T.G., Cryan J.F. The neuroendocrinology of the microbiota-gut-brain axis: A behavioural perspective. *Front. Neuroendocrinol.* 2018; 51: 80–101. DOI: 10.1016/j.yfrne.2018.04.002.
- Carabotti M., Scirocco A., Maselli M.A., Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann. Gastroenterol.* 2015; 28 (2): 203–209.
- Ferrer M., Méndez-García C., Rojo D., Barbas C., Moya A. Antibiotic use and microbiome function. *Biochem. Pharmacol.* 2017; 134: 114–126. DOI: 10.1016/j.bcp.2016.09.007.

26. Blaser M.J. Antibiotic use and its consequences for the normal microbiome. *Science*. 2016; 352 (6285): 544–545. DOI: 10.1126/science.aad9358.
27. Morgun A., Dzutsev A., Dong X., et al. Uncovering effects of antibiotics on the host and microbiota using transkingdom gene networks. *Gut*. 2015; 64 (11): 1732–1743. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308820.
28. Champagne-Jorgensen K., Kunze W.A., Forsythe P., Bienenstock J., McVey Neufeld K.A. Antibiotics and the nervous system: More than just the microbes? *Brain Behav. Immun.* 2019; 77: 7–15. DOI: 10.1016/j.bbi.2018.12.014.
29. Savitz J., Preskorn S., Teague T.K., Drevets D., Yates W., Drevets W. Minocycline and aspirin in the treatment of bipolar depression: a protocol for a proof-of-concept, randomised, double-blind, placebo-controlled, 2 x 2 clinical trial. *BMJ Open*. 2012; 2 (1): e000643. DOI: 10.1136/bmjopen-2011-000643.
30. Khalesi S., Bellissimo N., Vandelandotte C., Williams S., Stanley D., Irwin C. A review of probiotic supplementation in healthy adults: helpful or hype? *Eur. J. Clin. Nutr.* 2019; 73 (1): 24–37. DOI: 10.1038/s41430-018-0135-9.
31. Dinan T.G., Stanton C., Cryan J.F. Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biol. Psychiatry*. 2013; 74 (10): 720–726. DOI: 10.1016/j.biopsych.2013.05.001.
32. Liu R.T., Walsh R.F.L., Sheehan A.E. Prebiotics and probiotics for depression and anxiety: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2019; 102: 13–23. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2019.03.023.
33. Ng Q.X., Peters C., Ho C.Y.X., Lim D.Y., Yeo W.S. A meta-analysis of the use of probiotics to alleviate depressive symptoms. *J. Affect. Disord.* 2018; 228: 13–19. DOI: 10.1016/j.jad.2017.11.063.
34. Butler M.I., Mörk S., Sandhu K.V., Cryan J.F., Dinan T.G. The gut microbiome and mental health: what should we tell our patients? *Can. J. Psychiatry*. 2019; 64 (11): 747–760. DOI: 10.1177/0706743719874168.
35. Kelly J.R., Allen A.P., Temko A. et al. Lost in translation? The potential psychobiotic *Lactobacillus rhamnosus* (JB-1) fails to modulate stress or cognitive performance in healthy male subjects. *Brain Behav. Immun.* 2017; 61: 50–59. DOI: 10.1016/j.bbi.2016.11.018.
36. Okubo R., Koga M., Katsumata N. et al. Effect of bifidobacterium breve A-1 on anxiety and depressive symptoms in schizophrenia: A proof-of-concept study. *J. Affect. Disord.* 2019; 245: 377–385. DOI: 10.1016/j.jad.2018.11.011.
37. Flowers S.A., Baxter N.T., Ward K.M. et al. Effects of atypical antipsychotic treatment and resistant starch supplementation on gut microbiome composition in a cohort of patients with bipolar disorder or schizophrenia. *Pharmacotherapy*. 2019; 39 (2): 161–170. DOI: 10.1002/phar.2214.
38. Sanchez-Villegas A., Martínez-González M.A. Diet, a new target to prevent depression? *BMC Med.* 2013; 11: 3. DOI: 10.1186/1741-7015-11-3.

Вклад авторов

Незнанов Н.Г., Мазо Г.Э. – разработка концепции обзора, финальная редакция, утверждение финального варианта рукописи. Рукавишников Г.В. – сбор материала обзора, написание текста, финальная редакция. Касьянов Е.Д. – сбор материала, написание текста. Ганзенко М.А. – сбор материала и написание раздела «Использование витамина D в терапии депрессии». Леонова Л.В. – сбор материала и написание раздела «Использование анти- и пробиотиков в терапии депрессии». Жилиева Т.В. – сбор материала и написание раздела «Использование фолатов в терапии депрессии».

Сведения об авторах

Незнанов Николай Григорьевич, д-р мед. наук, профессор, директор НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева; зав. каф. психиатрии и наркологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург. ORCID 0000-0001-5618-4206.

Рукавишников Григорий Викторович, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, отделение трансляционной психиатрии, НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, г. Санкт-Петербург. ORCID 0000-0002-5282-2036.

Касьянов Евгений Дмитриевич, мл. науч. сотрудник, отделение трансляционной психиатрии, НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, г. Санкт-Петербург. ORCID 0000-0002-4658-2195.

Ганзенко Мария Аркадьевна, мл. науч. сотрудник, отделение трансляционной психиатрии, НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, г. Санкт-Петербург.

Леонова Любовь Вячеславовна, ординатор, мл. науч. сотрудник, отделение трансляционной психиатрии, НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, г. Санкт-Петербург.

Жилиева Татьяна Владимировна, д-р мед. наук, доцент, кафедра психиатрии, ПИМУ, г. Нижний Новгород. ORCID 0000-0001-6155-1007.

Мазо Галина Элевна, д-р мед. наук, руководитель отделения трансляционной психиатрии, зам. директора по инновационному развитию, НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, г. Санкт-Петербург. ORCID 0000-0001-7036-5927.

(✉) Рукавишников Григорий Викторович, e-mail: grigory_v_r@mail.ru

Поступила в редакцию 16.04.2020

Подписана в печать 28.12.2020

Транскутанная сенсibilизация. Все ли мы знаем?

Новик Г.А., Жданова М.В., Демидова А.С.

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (СПбГПМУ)
Россия, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

РЕЗЮМЕ

Согласно существующей в настоящее время гипотезе, транскутанная сенсibilизация является одним из ведущих механизмов формирования пищевой аллергии.

Цель: анализ иммунологических механизмов формирования транскутанной сенсibilизации и роли дефекта кожного барьера.

Для написания обзора был проведен поиск полнотекстовых публикаций на английском языке в базах данных PubMed, UpToDate, Web of Science, Scopus по ключевым словам: epicutaneous sensitization, atopic dermatitis, skin barrier defect, food allergy. Статьи должны были находиться в свободном доступе и представлять наиболее актуальную информацию по теме. Исследования отбирались по принципу наибольшей выборки и индекса цитирования. После первичного отбора публикаций авторы изучили их на предмет соответствия информации тематике исследования. В обзор включена 101 публикация за период 1998–2020 гг.

Рассмотрены данные экспериментальных исследований, изложены современные представления о гипотезе двойного воздействия аллергена, приведены данные исследований, доказывающих клиническую значимость транскутанной сенсibilизации в формировании пищевой аллергии. Знание механизмов развития транскутанной сенсibilизации необходимо для выработки стратегий профилактики пищевой аллергии. Одним из перспективных направлений профилактики пищевой аллергии является использование эмолиентов, которые восстанавливают кожный ответ, однако исследования, посвященные профилактическому приему эмолиентов, в настоящее время не дают однозначного ответа.

В настоящее время накоплено недостаточно данных ни «за», ни «против» существования механизма транскутанной сенсibilизации как обязательного условия для формирования пищевой аллергии. Требуется дальнейшее проведение исследований в данном направлении.

Ключевые слова: транскутанная сенсibilизация, дефект кожного барьера, пищевая аллергия, атопический дерматит.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Для цитирования: Новик Г.А., Жданова М.В., Демидова А.С. Транскутанная сенсibilизация. Все ли мы знаем? *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (4): 180–192. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-180-192>.

Epicutaneous sensitization. what do we know?

Novik G.A., Zhdanova M.V., Demidova A.S.

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University
2, Litovskaya Str., St.Petersburg, 194100, Russian Federation

ABSTRACT

Background. According to the currently existing hypothesis, epicutaneous sensitization is one of the leading mechanisms in the development of food allergy.

The aim of this review was to analyze immune mechanisms in epicutaneous sensitization and the role of skin barrier impairment.

We performed a literature search using PubMed, UpToDate, Web of Science, and Scopus databases by the key words: epicutaneous sensitization, atopic dermatitis, skin barrier impairment, food allergy. Articles were to be in open access and present the most relevant information on the topic. Studies were selected by the largest sample size and the highest citation index. Once publications were identified, they were reviewed by all the authors to select the studies that specifically addressed the theme of the review. A total of 101 publications from 1998–2000 were included in the study.

This review article discusses the data of experimental studies, sets out modern ideas about the hypothesis of a double exposure to an allergen, and presents research data proving the clinical significance of epicutaneous sensitization in relation to food allergy. Knowledge about the mechanisms of epicutaneous sensitization development is necessary to elaborate strategies for prevention of food allergy. One of the modern trends in prevention is the use of emollients, which are supposed to restore the skin response. However, studies on preventive intake of emollients do not present a similar viewpoint.

There is not enough evidence for or against the mechanism of epicutaneous sensitization as an indispensable condition for the formation of food allergies. Further research in this area is required.

Key words: epicutaneous sensitization, skin barrier impairment, food allergy, emollients, atopic dermatitis.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

For citation: Novik G.A., Zhdanova M.V., Demidova A.S. Epicutaneous sensitization. what do we know? *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (4): 180–192. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-180-192>.

ВВЕДЕНИЕ

Термин «пищевая аллергия» относится к патологической иммунологической реакции, развивающейся после контакта (обычно приема) пищи [1, 2]. В настоящее время выделяют несколько типов пищевой аллергии, различающихся по патофизиологическим механизмам (опосредованные иммуноглобулином (Ig)E и не IgE-опосредованные) и клиническим проявлениям.

Атопический дерматит (АД) считается основным фактором риска развития пищевой аллергии. Примерно в 40% случаев в детском возрасте атопическому дерматиту среднетяжелой и тяжелой степени тяжести сопутствует опосредованная IgE пищевая аллергия, что способствует значительному ухудше-

нию качества жизни пациентов [3, 4]. Раннее начало (менее 3 мес жизни), тяжелое течение АД ассоциированы с повышением уровня специфических IgE в крови к яйцу, молоку и арахису [5]. Пищевые аллергены выступают в качестве триггеров обострения АД у 33% пациентов с тяжелым течением, 10–20% – со средней степенью тяжести и 6% пациентов – с легким АД [6–8].

Возможное объяснение тесной связи между атопическим дерматитом и сопутствующей пищевой аллергией дает гипотеза двойного воздействия аллергенов, предложенная G. Lack и соавт. (2008) [9]. Согласно этой гипотезе, достаточный уровень витамина D, видовое разнообразие микробиоты в кишечнике и естественный путь поступления пищевого аллергена через желудочно-кишечный тракт приводят

к индукции оральной толерантности. Воздействие через поврежденный кожный барьер низких доз пищевых аллергенов из окружающей среды (на столешницах, руках и в пыли), дефицит витамина D и снижение разнообразия кишечной микробиоты способствуют развитию сенсibilизации [9].

В данной статье мы хотели бы подробно разобрать механизмы формирования транскутанной сенсibilизации, согласно имеющимся современным научным данным, и рассмотреть те спорные моменты, которые противоречат данной гипотезе.

ИСТОЧНИКИ ДАННЫХ

Авторами был проведен анализ исследований, посвященных проблеме транскутанной сенсibilизации, через электронно-поисковую систему PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), UpToDate (<https://www.uptodate.com/>). В обзоре использованы оригинальные статьи, опубликованные за период 1998–2020 гг. Предварительно в PubMed проводился поиск по следующим ключевым словам: epicutaneous sensitization, atopic dermatitis, skin barrier defect, food allergy. В UpToDate – pathogenesis of food allergy, atopic dermatitis pathogenesis, clinical manifestations and diagnosis. Также поиск исследований, соответствующих перечисленным терминам, проводили среди списков литературы и ссылок в выбранных публикациях. Изучено 420 публикаций из базы данных PubMed. На этапе отбора публикаций исключены статьи с отсутствием требуемых данных в тексте абстракта. Всего проанализировано 289 публикаций. В дальнейшем проводился анализ полнотекстовых публикаций. Критериями приемлемости являлись оригинальность статьи, английский язык, публикации в журналах, входящих в международную систему цитирования Web of Science (www.webofknowledge.com)/Scopus, соответствие представленных данных тематике статьи. Критерием исключения являлось отсутствие требуемых данных в тексте статьи. По результатам отбора в настоящую статью включены данные из 101 источника.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ ФОРМИРОВАНИЯ ПИЩЕВОЙ СЕНСIBILИЗАЦИИ

Экспериментальные данные в настоящее время дают основания полагать, что развитие пищевой аллергии тесно связано с воздействием аллергена через кожу [10]. Первые попытки доказать возможность транскутанной сенсibilизации были проведены в экспериментальных моделях на мышах. Так, в исследовании аппликации овальбумина (белка куриного

яйца) на поврежденную кожу вызывали повышение специфических IgE, и впоследствии при оральном воздействии аллергена у мышей отмечались анафилактическая реакция, повышение гистамина и гистологические изменения в кишечнике и легких [11].

В дальнейшем J. Strid и соавт. (2004) показали, что иммунный ответ, вызванный транскутанным воздействием аллергена, направлен в сторону Th2-пути. Такая реакция была получена при воздействии различных антигенов и у различных видов мышей [12–16]. Микроповреждения кожи в этих исследованиях являются моделью дефекта кожного барьера, который отмечается у больных с атопическим дерматитом. В целой серии экспериментальных исследованиях было показано, что предварительная сенсibilизация мышей с использованием транскутанного пути поступления аллергена через поврежденную кожу приводила к ингибированию индукции оральной толерантности [17, 18].

РОЛЬ ДЕФЕКТОВ КОЖНОГО БАРЬЕРА

Одним из важных звеньев патогенеза атопического дерматита является нарушение функции эпителиального барьера, что значительно повышает риск развития пищевой аллергии и других аллергических заболеваний. Барьерная функция кожи обеспечивается в основном роговым слоем кожи, который состоит из корнеоцитов и внеклеточного матрикса, корнеоциты удерживаются между собой при помощи плотных контактов и корнеодесмосом. Потеря функции корнеодесмосина, гена, кодирующего компоненты корнеодесмосом, при различных врожденных дефектах ведет к тяжелому дефекту кожного барьера, зуду и атопии [19].

ДЕФЕКТ ФИЛАГГРИНА

В настоящее время дефекту гена *FLG*, кодирующего филаггрин, отдается приоритетное значение в нарушении кожного барьера. Филаггрин – основной эпидермальный белок, имеющий решающее значение для структуры и функционирования рогового слоя, обеспечивающего физический барьер [20]. Мутации гена, кодирующего филаггрин, рассматриваются как одни из важнейших факторов риска сенсibilизации и развития целого ряда аллергических клинических фенотипов, наиболее вероятно за счет воздействия аллергенов через кожу [21]. Данные систематического обзора и метаанализа 24 исследований позволяют предположить, что наличие дефекта барьерной функции кожи имеет фундаментальное значение в развитии аллергических заболеваний. Дефекты филаггрина увеличивают риск развития сенсibilизации, атопической экземы, аллергического ринита, а также бронхиальной астмы у лиц с экземой [22, 23].

У детей с мутацией гена филагтрина вероятность развития пищевой аллергии, подтвержденной оральной провокационной пробой, была в 2,4 раза выше. Изначально было показано, что дети с мутациями гена *FLG* имеют более высокую распространенность сенсибилизации к арахису, увеличивая риск развития IgE-опосредованной аллергии более чем в 5 раз [24].

В другом исследовании, проводимом в Великобритании, целью которого являлось изучение влияния мутаций гена *FLG* на риск развития пищевой аллергии на арахис, были получены схожие данные. Проводилось измерение количества антигена арахиса в домах, где проживали дети первого года жизни. Для выявления сенсибилизации и подтверждения пищевой аллергии использовались кожные прик-тесты, определение специфических IgE в сыворотке крови методом ImmunoCap к аллергенам арахиса Ara h 1, 2, 3. Проведены оральная проба с арахисом в возрасте 8 и 11 лет и генотипирование для шести мутаций гена филагтрина. Результаты исследования свидетельствуют о значительном повышении риска сенсибилизации и аллергии на арахис у детей с мутацией *FLG* по сравнению с детьми без нарушений кожного барьера, подтверждая гипотезу трансэпидермальной сенсибилизации [25].

Наличие связи между мутацией филагтрина и пищевой аллергией, доказанной с помощью провокационной пробы, было показано по итогам исследования GWAS (Genome-Wide Association Study) не только на арахис, но и на яйцо и молоко, причем значительная связь наблюдалась даже при отсутствии экземы [26].

Мутации гена филагтрина увеличивают шансы развития сенсибилизации не только к пищевым, но и к ингаляционным аллергенам. В Великобритании провели популяционное когортное исследование с участием 1 051 ребенка, в результате которого наблюдалось значимое увеличение риска сенсибилизации к мажорному аллергену кошки Fel d1 среди детей с мутациями филагтрина по сравнению с детьми без данных мутаций. Также было отмечено, что риск развития сенсибилизации к клещам с увеличением экспозиции Der p1 (мажорный аллерген клещей домашней пыли) был стабильно выше среди детей с мутациями филагтрина [27, 28].

Другими факторами, играющими роль в нарушении кожного барьера, являются изменение в строении липидного состава внутриклеточного матрикса; дисбаланс между протеазой рогового слоя и антипротеазной активностью; аномалии плотного соединения рогового слоя; микробная колонизация и высвобождение провоспалительных цитокинов.

ТРАНСЭПИДЕРМАЛЬНАЯ ПОТЕРЯ ВОДЫ

Внеклеточный матрикс рогового слоя кожи состоит из многочисленных пластинчатых мембран, обогащенных церамидами, холестерином, свободными жирными кислотами.

Изменение состава липидов эпидермиса ведет к нарушению эпидермального барьера, независимо от наличия или отсутствия мутации гена филагтрина, что было показано в исследовании С. Cole и соавт. (2014) [29]. Позднее в опубликованном метаанализе были выявлены изменения состава липидной мантии у пациентов с атопическим дерматитом, которые наблюдаются как в области очагов, так и на видимо неизменной коже [30]. Нарушение липидного барьера влечет за собой повышенную трансэпидермальную потерю воды (ТЭПВ), которая у новорожденных играет немаловажное значение в патогенезе пищевой аллергии. Оказалось, что 75% детей с пищевой аллергией имели высокие показатели ТЭПВ в младенчестве, и даже при отсутствии атопического дерматита риск развития пищевой аллергии был в 3,5 раза выше [32].

В дальнейших исследованиях эти данные подтвердились, было обнаружено, что избыточная ТЭПВ в 1-ю нед жизни является независимым фактором риска развития атопического дерматита и ассоциирована с повышенной аллергической сенсибилизацией.

ДЕФЕКТЫ СТРОЕНИЯ ПЛОТНЫХ КОНТАКТОВ РОГОВОГО СЛОЯ КОЖИ

Плотные контакты – комплексы из трансмембранных протеинов, которые обеспечивают адгезию кератиноцитов, тем самым создавая герметичность межклеточного пространства. Они контролируют прохождение жидкостей и растворенных веществ через парацеллюлярный путь. Это имеет важное значение, поскольку определяет характер движения ионов, белков и даже проникновение клеток Лангерганса или дендритных клеток. Плотные соединения находятся непосредственно под роговым слоем кожи, формируя так называемый второй барьер в эпидермисе [32].

У пациентов с атопическим дерматитом наблюдается врожденный дефицит трансмембранных протеинов плотных контактов, особенно выраженный при наличии мутации в гене филагтрина. Исследователи А. de Benedetto и соавт. (2011) обнаружили снижение экспрессии клаудина-1, -4, -23 у пациентов с атопическим дерматитом даже с неповрежденной кожей [33]. Важно отметить, что снижение экспрессии компонентов плотных контактов было связано со

значительным изменением биоэлектрических характеристик эпидермиса при АД (неповрежденного и не подверженного влиянию солнца) при заметно более низком трансэпителиальном электрическом сопротивлении, более высокой проницаемости для альбуминов и связанной с ней селективной ионной проницаемости. Это показывают и более ранние работы на мышцах, у которых был «выключен» ген клаудина-1 и в первые 24 ч после рождения наблюдались трансэпидермальные потери жидкости, что привело к их гибели [34].

Также отмечалась обратная корреляция между экспрессией эпидермального клаудина-1 и маркерами ответа Th2 (эозинофилия, уровень общего IgE). Это говорит о том, что ответ Th2 может ингибировать экспрессию ключевых членов семейства клаудинов (например, клаудина-1, -4, -23), или наоборот. Чтобы изучить, могут ли изменения в гене клаудина-1 быть ассоциированы с АД, а также с более тяжелым его течением были исследованы две популяции (афроамериканцы и европейские американцы). Наиболее устойчивая связь наблюдалась в популяции афроамериканцев, при этом изменения в гене клаудина-1 были ассоциированы с более ранним началом и тяжелым течением АД. Более слабые связи наблюдались у белых американцев. Интересно отметить то, что некоторые дефекты в гене клаудина-1 ассоциированы с сенсибилизацией к контактным аллергенам у северноевропейской популяции [35].

ПРОТЕАЗНАЯ И АНТИПРОТЕАЗНАЯ АКТИВНОСТЬ РОГОВОГО СЛОЯ КОЖИ

Барьерная функция кожи может быть нарушена и при генетических поломках с повышенным уровнем химотриптического и триптического ферментов рогового слоя. Эти ферменты вызывают преждевременное разрушение корнеодегмосом, что приводит к нарушению эпидермального барьера [36].

Ген *KLK7*, кодирующий химотриптический фермент, был проверен на наличие вариаций у детей с АД и здоровых контрольных субъектов. Оценивали генетические дефекты в нем, и действительно ли они связаны с дисрегуляцией активности этого фермента у людей, приводящей к истончению кожного барьера. Наиболее высокая ассоциация наблюдалась в подгруппе пациентов, у которых не было повышенного уровня IgE, при этом ассоциация не была значимой в подгруппе пациентов с высоким уровнем сывороточного IgE [36].

Когда эндогенные протеазы вырабатываются в избыточных количествах, происходит преждевременная десквамация рогового слоя кожи и образуется истонченный кожный барьер. Это облегчает

проникновение аллергенов, которые могут в дальнейшем вызвать АД или его обострение. Внешние воздействия, такие как мытье с моющими средствами, длительное применение местных кортикостероидов, могут еще сильнее увеличить выработку этих ферментов рогового слоя и ухудшить барьерную функцию эпидермиса [37]. В норме активность протеаз, участвующих в десквамации эпидермиса, регулируется несколькими ингибиторами протеаз, ко-экспрессируемыми для уравнивания скорости расщепления рогового слоя.

Генетические мутации были также выявлены в генах, соответственно кодирующих элементы ингибиторов этих протеаз. Например, мутации в гене *SPINK5*, который кодирует лимфоэпителиальный ингибитор сериновой протеазы казал типа 5, были связаны с синдромом Нетертона. Пациенты с этим синдромом имеют выраженную барьерную дисфункцию, включающую повышенную десквамацию и нарушенную кератинизацию. В нескольких исследованиях была показана связь дефекта в гене *SPINK5* с атопическим дерматитом [38–41]. Кроме того, клетки поврежденной кожи могут продуцировать эндогенные протеазы, еще больше повреждающие кожный барьер. Эти протеазы можно рассматривать как продукт воспалительной реакции, и их уровень пропорционален тяжести обострения АД. Химаза тучных клеток – это хемотрипсин-подобная сериновая протеаза, которая в основном хранится в секреторных гранулах тучных клеток. В одном исследовании количество химазы тучных клеток было значительно увеличено у пациентов с АД в поврежденной коже по сравнению с неповрежденной кожей. Однако не обнаружено достоверной разницы в количестве химазы тучных клеток между неповрежденной кожей у пациентов с АД и здоровых субъектов, что позволяет сделать вывод о том, что повышенная активность химазы тучных клеток может быть связана с активным дерматитом [42].

Существуют также доказательства того, что химаза тучных клеток может участвовать в развитии хронического дерматита, индуцируя эозинофильную инфильтрацию [43]. Различные вариации в гене, кодирующего химазу, были связаны с АД у детей, ассоциация была наиболее сильной у лиц с низким уровнем общего IgE в сыворотке крови [44].

Эпидермальный барьер также может быть поврежден экзогенными протеазами клещей домашней пыли и золотистого стафилококка [45]. Клещи домашней пыли являются источником более чем 30 различных белков, которые могут индуцировать IgE-опосредованные реакции. Некоторые из этих белков являются цистеиновыми и сериновыми про-

теазами. Патч-тесты показали, что два белка с протеолитической активностью, полученные из клещей домашней пыли, Der p 1 и Der p 2, вызывают раздражение кожи или иммунную активацию через прямую протеолитическую активность [46].

РОЛЬ ЗОЛОТИСТОГО СТАФИЛОКОККА В ФОРМИРОВАНИИ ТРАНСКУТАННОЙ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ

На данный момент накопилось много данных, доказывающих роль *St. aureus* в патогенезе атопического дерматита [47]. Транскутанная сенсibilизация стафилококковым энтеротоксином вызывает местное воспаление, соответствующее экземе у мышей и субъектов с нормальной и атопической кожей [48, 49]. Популяционные когортные исследования сообщают, что колонизация кожи или носоглотки *St. aureus* предшествует клиническому диагнозу экземы в младенчестве. Кроме того, пациенты с экземой более склонны к колонизации золотистым стафилококком, чем здоровые контрольные субъекты, а тяжесть заболевания связана с колонизацией золотистым *St. aureus* пораженной кожи [50].

St. aureus может вызвать значительную дисфункцию кожного барьера и тем самым способствовать развитию пищевой сенсibilизации через транскутанное воздействие аллергена. Кроме того, известно, что *St. aureus* вызывает разрушение кожи в результате производства экзотоксинов, протеаз и липаз.

Воздействие антигена арахиса через кожу в присутствии энтеротоксина *St. aureus* значительно усиливало реакцию CD4⁺ TH2 у мышей, что доказывает роль *St. aureus* в развитии пищевой аллергии. Воздействие токсина *St. aureus* у мышей приводило к увеличению TH2-опосредованных ответов и снижению регуляторной функции Т-клеток, оба этих механизма описаны у пациентов с пищевой аллергией [50, 51]. В ретроспективном исследовании A.L. Jones и соавт. был проведен анализ кожных культур от пациентов с АД в возрасте 0–18 лет. Полученные данные свидетельствуют о наличии связи между колонизацией кожи *St. aureus* и пищевой аллергией на арахис, яичный белок и коровье молоко [53]. В дальнейшем в исследовании O. Tsilochristou и соавт. (2019), проведенном в возрастной группе 0–6 лет, было показано, что независимо от тяжести экземы наблюдалась связь с сенсibilизацией к куриному яйцу и арахису, и более слабая взаимосвязь для коровьего молока [54].

Таким образом различные нарушения кожного барьера, включая колонизацию *St. aureus*, приводят к иммунной дисрегуляции, в конечном счете спо-

собствуя развитию пищевой аллергии через местное воздействие аллергена [55].

Возникает закономерный вопрос, каким образом пищевые аллергены проникают через кожу? В ряде исследований было показано наличие пищевых аллергенов в домашней пыли, причем не только в зоне приготовления пищи, но и в кроватях детей [56, 57]. Например, в Норвегии при исследовании образцов пыли в 143 домах аллерген рыбы был обнаружен в 46%, арахиса – 41%, молока – 39% и аллерген яйца – 22% образцов пыли матраса [58]. Пищевые аллергены могут содержаться в косметических средствах, используемых для базовой терапии атопического дерматита, что приводит к непосредственному контакту пищевых белков с пораженной кожей [16, 59]. Анализ данных исследования с участием 13 971 ребенка дошкольного возраста показал значимую связь аллергии на арахис с применением средств ухода за кожей, содержащих арахисовое масло [60]. Несмотря на доказанную роль нарушения кожного барьера, это не единственное звено в патогенезе транскутанной сенсibilизации.

РОЛЬ ИММУНЫХ МЕХАНИЗМОВ В РАЗВИТИИ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ

Эпидермальное воздействие аллергенов селективно стимулирует Th2-тип реакции, приводит к увеличению толщины эпидермиса, повышению уровня антиген-специфических IgE в сыворотке крови и продукции цитокинов. Может способствовать развитию аллергической реакции при последующем воздействии аллергена через желудочно-кишечный тракт, где происходит накопление тучных клеток, о чем свидетельствует повышение сывороточного уровня протеазы-1 тучных клеток [61–63].

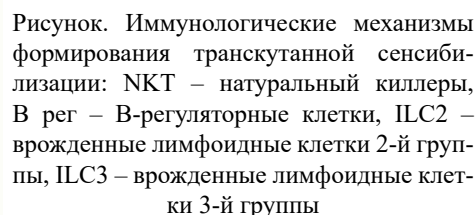
Иммунный ответ при пищевой аллергии включает в себя две фазы (рис.). Первая фаза начинается с поглощения антигенов дендритными клетками и транспортом их в лимфатические узлы, где происходит презентация антигена наивным CD4⁺ Т-клеткам. В лимфатических узлах в присутствии интерлейкина (IL) 4, цитокинов Т-клетки дифференцируются в аллерген-специфические CD4⁺ Т-клетки, продуцирующие высокий уровень цитокинов (IL-4, IL-13), которые стимулируют выработку изотипов В-клеток – специфических IgE клеток памяти [64].

Благодаря облегченной презентации антигена, очень низкая концентрация аллергена может стимулировать образование комплекса между аллергенспецифическими IgE-антителами (sIgE), аллергеном и низкоаффинным IgE-рецептором на поверхности антиген-представляющих В-клеток (CD23⁺ клетки). Этот комплекс затем дополнительно

ся с ранее сенсибилизирующим аллергеном. Это вызывает перекрестное связывание FcεRI-связанного-рецептора с sIgE на сенсибилизированных тучных клетках и базофилах, приводящее к высвобождению предварительно сформированных и *de novo* медиаторов воспаления. Эти процессы приводят к немедленной фазе аллергической реакции, а в последующем и к поздней фазе аллергической реакции через активацию аллергенспецифических Th2-клеток памяти [64].

Активированные Th2-клетки продуцируют среди прочих цитокинов IL-4, IL-5, IL-13. Последние данные свидетельствуют о том, что IL-13 является ключевым цитокином, который стимулирует периферическое воспаление при АД, в то время как IL-4 обладает более центральным эффектом [66, 67]. Первостепенное значение IL-4 в развитии как сенсibilизации, так и IgE-опосредованной пищевой аллергии подтверждает отсутствие выработки IgE при наличии анти-IL4 антител [69]. Эозинофилы и базофилы являются преобладающими IL-4-компетентными клетками, накапливающимися в коже в ответ на трансэпидермальное проникновение пищевых аллергенов [70]. Цитокины поддерживают аллерген-специфичные уровни IgE, эозинофилию, выработку слизи и рекрутирование воспалительных клеток в воспаленные ткани, что приводит к повреждению тканей.

ткани, что приводит к повреждению тканей.



РОЛЬ ТИМИЧЕСКОГО СТРОМАЛЬНОГО ЛИМФОПОЭТИНА (TSLP) В ФОРМИРОВАНИИ ТРАНСКУТАННОЙ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ

Одним из важнейших цитокинов, принимающих участие в транскутанной сенсibilизации, является TSLP [68]. Этот цитокин повышен в роговом слое кожи у пациентов с atopическим дерматитом и коррелирует со степенью тяжести заболевания [71].

Мыши с дефицитом TSLP были защищены от развития аллергического воспаления кожи, дыхательных путей, а также пищевой аллергии после воздействия антигена, эти экспериментальные данные доказывают важность этого цитокина в аллергической сенсibilизации [72–75]. Провоспалительные цитокины – фактор некроза опухоли α и IL-1 α , вырабатываемые в ответ на повреждение кожи, индуцируют секрецию TSLP из кератиноцитов человека.

Экспрессия TSLP коррелирует с созревaniem клеток Лангерганса, регуляцией рецептора TSLP на этих клетках и их миграцией в лимфатические узлы, где они способствуют дифференцировке наивных Th-клеток в Th2-клетки [76]. TSLP индуцирует миграцию Th2-направленных антиген-презентирующих клеток в мезентериальные лимфатические узлы, тем самым способствуя развитию аллергических реакций в кишечнике. Эти данные свидетельствуют о связи TSLP с ранними стадиями транскутанной сенсibilизации [77].

РОЛЬ ИНТЕРЛЕЙКИНА 33 В ФОРМИРОВАНИИ ТРАНСКУТАННОЙ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ

Данные исследований также свидетельствуют о вероятной ключевой роли IL-33 в развитии транскутанной сенсibilизации [45, 78]. IL-33 является частью семейства цитокинов IL-1, экспрессируется в эпителиальных барьерных тканях, лимфоидных органах и играет важную роль в инициации аллергического воспаления после воздействия аллергена [79].

Уровень IL-33 был повышен в пораженной коже и сыворотке больных с atopическим дерматитом, а также в экспериментальных моделях у мышей после транскутанной сенсibilизации овальбумином [80, 81]. IL-33 способствует повышенной секреции IL-5 и IL-13 поляризованными Th2-лимфоцитами и соотносится с повышенными уровнями сывороточного IgE и эозинофилией [82]. Исследование, изучающее роль IL-33 в транскутанной сенсibilизации при пищевой аллергии, показало, что IL-33 необходим для индуцирования IgE-зависимой анафилаксии. Мыши с дефицитом IL-33 и мыши, получавшие раствори-

мый блокатор рецепторов IL-33, были защищены от перорально-индуцированной анафилаксии [83].

C. Galand и соавт. (2016) в своей работе продемонстрировали, что механическое повреждение кожи, вызванное снятием липкой ленты, у транскутанно сенсibilизированных овальбумином мышей, индуцировало местное и системное высвобождение IL-33, что приводило к усилению IgE-опосредованной дегрануляции тучных клеток и индуцировало анафилаксию после перорального приема антигена [84]. Блокада ST2 (рецептора IL-33) анти-ST2 моноклональными антителами приводила к ингибированию анафилактической реакции, подавлению выработки антиген-специфических IgE и медиаторов воспаления [85]. Существующие данные позволяют сделать вывод о том, что IL-33 играет ключевую роль в транскутанной сенсibilизации. Нейтрализация IL-33 в настоящее время рассматривается как перспективная стратегия лечения пищевой аллергии и atopического дерматита [86, 87]. Немаловажную функцию в развитии АД выполняет IL-24, который участвует в подавлении выработки филагтрина в кератиноцитах [88].

МЕХАНИЗМ ФОРМИРОВАНИЯ ПИЩЕВОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ

Несколько факторов, включающих свойства аллергена, дозу, путь проникновения, генетику и возраст, способствуют развитию пищевой толерантности или развитию сенсibilизации [89]. В контексте обсуждения пищевой сенсibilизации наиболее важен путь поступления аллергена. Первоначальное воздействие пищевого аллергена внекишечным путем с большей вероятностью приведет к сенсibilизации. Если же барьер кожи не нарушен и праймирования иммунной системы через кожу не происходит, то срабатывают механизмы толерантности [9].

Экспериментальные модели показывают, что толерантность опосредуется различными механизмами, такими как анергия и делеция лимфоцитов, а также супрессия сенсibilизации Т-регуляторными клетками [90]. Считается, что регуляторные Т-клетки индуцируют толерантность за счет секреции супрессивных цитокинов, IL-10 и трансформирующего фактора роста β (см. рис.).

Возраст воздействия также играет немаловажную роль в индукции оральной толерантности. В экспериментальной работе вскармливание новорожденных мышей альбумином приводило к праймированию гуморального и клеточно-опосредованного ответа, в то время как у взрослых особей это вызывало толерантность [91]. Выработка толерантности важна для предотвращения развития пищевой аллергии [92,

93]. Интересно, что в странах, где есть арахисовые закуски для детей, имеются относительно низкие показатели аллергии к арахису [94]. Было доказано, что раннее введение молока, яйца и арахиса снижает риск развития пищевой аллергии [95, 96]. На основании полученных данных в 2014 г. был принят консенсус ЕААСI о том, что введение продуктов в «окно толерантности» (промежуток между 4–7 мес жизни ребенка) показано всем детям вне зависимости от наличия атопической предрасположенности [97].

ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ВЛИЯНИЕ ЭМОЛИЕНТОВ НА ФОРМИРОВАНИЕ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ

Ведущими механизмами в формировании транскутанной сенсibilизации, согласно имеющимся данным, являются дефект кожного барьера наряду с иммунной дисрегуляцией. В настоящее время разрабатываются различные стратегии, направленные на снижение рисков возникновения атопического дерматита и пищевой аллергии. Одним из актуальных направлений развития является превентивное использование смягчающих средств (эмолиентов) у детей, у которых в анамнезе есть указание на атопию. Идея использования эмулиентов в контексте пищевой сенсibilизации заключается в том, что, защищая кожный барьер, они должны препятствовать проникновению аллергена и, как итог, – развитию сенсibilизации. Однако в настоящее время остается много нерешенных вопросов и противоречивых моментов относительно эффективности их использования.

В работе К. Ногумикай и соавт. (2014) было показано, что использование эмулиентов у детей в первые 32 нед жизни позволило предотвратить развитие атопического дерматита в 32% случаев в сравнении с контрольной группой [98]. Сходные данные были также опубликованы в 2014 г., согласно которым у детей с высоким риском атопического дерматита профилактическое действие эмулиентов не зависит от того, есть дефект филагтрина или нет [99].

В то же время в исследовании R.C. Joanne и соавт. (2020) не получено подтверждения превентивного эффекта использования эмулиентов. В мультицентровом рандомизированном исследовании приняли участие 1 394 детей, из которых 693 были в группе, получавшей эмулиенты (Diprobase крем или Doublebase гель), и 701 составили контрольную группу. В возрасте 2 лет экзема присутствовала у 139 (23%) из 598 младенцев, в группе, получавшей эмулиенты, и у 150 (25%) из 612 младенцев в контрольной группе [100].

Также и в работе E. Dissanayake и соавт. (2019), где изучалось использование эмулиентов у детей,

которые не были в группе высокого риска развития атопического дерматита, не получено эффекта от профилактического приема эмулиентов [101]. Одной из возможных причин таких различий может являться выборка исследуемой популяции, представлявшая собой группу обычного риска по развитию атопического дерматита, в то время как в других работах исследовалась группа высокого риска. При этом независимо от того, был ли получен эффект от использования эмулиентов для предотвращения атопического дерматита, авторы работ, в которых конечной точкой исследования был не только атопический дерматит, но и пищевая сенсibilизация, сходятся во мнении, что эмулиенты не влияют на предотвращение пищевой сенсibilизации.

Так, в вышеупомянутой работе К. Ногумикай и соавт. не выявлено статистически значительного эффекта на аллергическую сенсibilизацию на основании уровня IgE к яичному белку. Однако уровень сенсibilизации был значительно выше у младенцев с атопическим дерматитом [98]. Также не получено взаимосвязи использования эмулиентов и развития пищевой аллергии, различие с группой контроля составило лишь 2% в работе E. Dissanayake и соавт. [101]. В настоящее время недостаточно данных, чтобы сделать однозначные выводы («за» или «против») об использовании данного метода профилактики пищевой аллергии. Стоит отметить, что эффективность превентивного использования эмулиентов необходимо оценивать исходя из состава конкретно используемого средства, поэтому требуются дальнейшие исследования в этом направлении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Накоплено достаточно много сведений о возможности существования транскутанной сенсibilизации, при которой происходит праймирование иммунных клеток и в последующем развитие пищевой аллергии. Наряду с экспериментальными исследованиями, показывающими роль транскутанной сенсibilизации, получены клинические данные, подтверждающие этот метод воздействия, что открывает пути профилактики пищевой аллергии: раннее введение пищевых аллергенов, нейтрализация IL-33, превентивное использование смягчающих средств (эмулиентов).

Предполагается, что эмулиенты, создавая защитную пленку при врожденных дефектах кожного барьера, должны препятствовать проникновению аллергена и, соответственно, развитию сенсibilизации. Однако исследования, посвященные профилактическому эффекту эмулиентов, имеют противоречивые результаты: часть работ подтверждает их

эффективность, в то время как другие – нет. Таким образом, требуется проведение дополнительных исследований, посвященных роли, месту и механизмам формирования транскутанной сенсибилизации у больных с пищевой аллергией.

ЛИТЕРАТУРА

1. NIAID-Sponsored Expert Panel, Boyce J.A., Assa'ad A. et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 126 (6): S1–S8. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.10.007.
2. Sampson H.A., Aceves S., Bock S.A. et al. Food allergy: a practice parameter update-2014. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 134 (5): 1016–1025.e43. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.05.013.
3. Eigenmann P.A., Beyer K., Lack G. et al. Are avoidance diets still warranted in children with atopic dermatitis? *Pediatr. Allergy Immunol.* 2020; 31 (1): 19–26. DOI: 10.1111/pai.13104.
4. Warren C.M. et al. Epidemiology and burden of food allergy. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2020; 20 (2): 6. DOI: 10.1007/s11882-020-0898-7.
5. Hill D.J., Hosking C.S., de Benedictis F.M. et al. Confirmation of the association between high levels of immunoglobulin E food sensitization and eczema in infancy: an international study. *Clin. Exp. Allergy.* 2008; 38 (1): 161–168. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2007.02861.x.
6. Eigenmann P.A., Calza A.M. Diagnosis of IgE-mediated food allergy among Swiss children with atopic dermatitis. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2000; 11 (2): 95–100. DOI: 10.1034/j.1399-3038.2000.00071.x.
7. Eigenmann P.A., Sicherer S.H., Borkowski T.A. et al. Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics.* 1998; 101 (3): e8. DOI: 10.1542/peds.101.3.e8.
8. Sampson H.A., McCaskill C.C. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: evaluation of 113 patients. *J. Pediatr.* 1985; 107 (5): 669–675. DOI: 10.1016/s0022-3476(85)80390-5.
9. Lack G. et al. Epidemiologic risks for food allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 121 (6): 1331–1336. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.04.032.
10. Yu R., Igawa K., Handa Y., Munetsugu T., Satoh T., Yokozeiki H. Basophils and mast cells are crucial for reactions due to epicutaneous sensitization to ovalbumin. *Exp. Dermatol.* 2017; 26 (9): 778–784. DOI: 10.1111/exd.13279.
11. Hsieh K.Y., Tsai C.C., Wu C.H., Lin R.H. Epicutaneous exposure to protein antigen and food allergy. *Clin. Exp. Allergy.* 2003; 33 (8): 1067–1075. DOI: 10.1046/j.1365-2222.2003.01724.x.
12. Strid J., Hourihane J., Kimber I. et al. Disruption of the stratum corneum allows potent epicutaneous immunization with protein antigens resulting in a dominant systemic Th2 response. *Eur. J. Immunol.* 2004; 34 (8): 2100–2109. DOI: 10.1002/eji.200425196.
13. Benor S., Shani N., Etkin S., Bondar E., Kivity S., Langier S. Epicutaneous exposure to peanut oil induces systemic and pulmonary allergic reaction in mice. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2019; 179 (3): 187–191. DOI: 10.1159/000497382.
14. Glocova I., Brück J., Geisel J., Müller-Hermelink E., Widmaier K., Yazdi A.S. et al. Induction of skin-pathogenic Th22 cells by epicutaneous allergen exposure. *J. Dermatol. Sci.* 2017; 87 (3): 268–277. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2017.06.006.
15. Koshiba R., Oba T., Fuwa A., Arai K., Sasaki N., Kitazawa G. et al. Aggravation of food allergy by skin sensitization via systemic Th2 enhancement. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2021; 182 (4): 292–300. DOI: 10.1159/000511239.
16. Murakami H., Ogawa T., Takafuta A., Yano E., Zaima N., Moriyama T. Percutaneous sensitization to soybean proteins is attenuated by oral tolerance. *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo).* 2018; 64 (6): 483–486. DOI: 10.3177/jnsv.64.483.
17. Strid J., Hourihane J., Kimber I. et al. Epicutaneous exposure to peanut protein prevents oral tolerance and enhances allergic sensitization. *Clin. Exp. Allergy.* 2005; 35 (6): 757–766. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2005.02260.x.
18. Iwamoto H., Matsubara T., Okamoto T., Matsumoto T., Yoshikawa M., Takeda Y. Ingestion of casein hydrolysate induces oral tolerance and suppresses subsequent epicutaneous sensitization and development of anaphylaxis reaction to casein in mice. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2019; 179 (3): 221–230. DOI: 10.1159/000497410.
19. Oji V., Eckl K.M., Aufenvenne K., Natebus M., Tarinski T., Ackermann K. et al. Loss of corneodesmosin leads to severe skin barrier defect, pruritus, and atopy: unraveling the peeling skin disease. *Am. J. Hum. Genet.* 2010; 87 (2): 274–281. DOI: 10.1016/j.ajhg.2010.07.005.
20. Drislane C., Irvine A.D. The role of filaggrin in atopic dermatitis and allergic disease. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2020; 124 (1): 36–43. DOI: 10.1016/j.anai.2019.10.008.
21. Irvine A.D. et al. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365 (14): 1315–1327. DOI: 10.1056/NEJMra1011040.
22. Van den Oord R.A., Sheikh A. Filaggrin gene defects and risk of developing allergic sensitisation and allergic disorders: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2009; 339: b2433. DOI: 10.1136/bmj. b2433.
23. Dębińska A. et al. Filaggrin loss-of-function mutations as a predictor for atopic eczema, allergic sensitization and eczema-associated asthma in Polish children population. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2017; 26 (6): 991–998. DOI: 10.17219/acem/61430.
24. Brown S.J. et al. Loss-of-function variants in the filaggrin gene are a significant risk factor for peanut allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127 (3): 661–667. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.01.031.
25. Brough H.A. et al. Peanut allergy: Effect of environmental peanut exposure in children with filaggrin loss-of-function mutations. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 134 (4): 867–875. e1. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.08.011.
26. Marenholz I. et al. Genome-wide association study identifies the SERPINB gene cluster as a susceptibility locus for food allergy. *Nat. Commun.* 2017; 8 (1): 1056. DOI: 10.1038/s41467-017-01220-0.
27. Chan A. et al. Filaggrin mutations increase allergic airway disease in childhood and adolescence through interactions with eczema and aeroallergen sensitization. *Clin. Exp. Allergy.* 2018; 48 (2): 147–155. DOI: 10.1111/cea.13077.

28. Simpson A. et al. Early-life inhalant allergen exposure, filaggrin genotype and the development of sensitization from infancy to adolescence. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 145 (3): 993–1001. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.08.041.
29. Cole C., Kroboth K., Schurch N.J., Sandilands A., Sherstnev A., O'Regan G.M. et al. Filaggrin-stratified transcriptomic analysis of pediatric skin identifies mechanistic pathways in patients with atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 134 (1): 82–91. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.04.021.
30. Czarnewicki T., Krueger J.G., Guttman-Yassky E. Novel concepts of prevention and treatment of atopic dermatitis through barrier and immune manipulations with implications for the atopic march. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 139 (6): 1723–1734. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.04.004.
31. Kelleher M.M. et al. Skin barrier impairment at birth predicts food allergy at 2 years of age. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 137 (4): 1111–1116.e8. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.12.1312.
32. Leung D.Y. New insights into atopic dermatitis: role of skin barrier and immune dysregulation. *Allergol. Int.* 2013; 62 (2): 151–161. DOI: 10.2332/allergolint.13-RAI-0564.
33. De Benedetto A., Rafaels N.M., McGirt L.Y., Ivanov A.I., Georas S.N., Cheadle C. et al. Tight junction defects in patients with atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127 (3): 773–86.e1-7. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.10.018.
34. Furuse M., Hata M., Furuse K. et al. Claudin-based tight junctions are crucial for the mammalian epidermal barrier: a lesson from claudin-1-deficient mice. *J. Cell Biol.* 2002; 156 (6): 1099–1111. DOI: 10.1083/jcb.200110122.
35. Brandner J.M., Zorn-Kruppa M., Yoshida T. et al. Epidermal tight junctions in health and disease. *Tissue Barriers.* 2015; 3 (1–2): e974451. DOI: 10.4161/21688370.2014.974451.
36. Cork M.J., Robinson D.A., Vasilopoulos Y. et al. New perspectives on epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis: gene-environment interactions. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 118 (1): 3–21. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.04.042.
37. Vasilopoulos Y., Cork M.J., Murphy R., Williams H.C., Robinson D.A., Duff G.W. et al. Genetic association between an AACC insertion in the 3'UTR of the stratum corneum chymotryptic enzyme gene and atopic dermatitis. *J. Invest. Dermatol.* 2004; 123 (1): 62–66. DOI: 10.1111/j.0022-202X.2004.22708.x.
38. Walley A.J., Chavanas S., Moffatt M.F., Esnouf R.M., Ubhi B., Lawrence R. et al. Gene polymorphism in Netherton and common atopic disease. *Nat. Genet.* 2001; 29 (2): 175–178. DOI: 10.1038/ng728.
39. Kato A., Fukai K., Oiso N. et al. Association of SPINK5 gene polymorphisms with atopic dermatitis in the Japanese population. *Br. J. Dermatol.* 2003; 148 (4): 665–669. DOI: 10.1046/j.1365-2133.2003.05243.x.
40. Lan C.C., Tu H.P., Wu C.S. et al. Distinct SPINK5 and IL-31 polymorphisms are associated with atopic eczema and non-atopic hand dermatitis in Taiwanese nursing population. *Exp. Dermatol.* 2011; 20 (12): 975–979. DOI: 10.1111/j.1600-0625.2011.01374.x.
41. Zhao L.P., Di Z., Zhang L. et al. Association of SPINK5 gene polymorphisms with atopic dermatitis in Northeast China. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2012; 26 (5): 572–577. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2011.04120.x.
42. Badertscher K., Bronnimann M., Karlen S., Braathen L.R., Yawalkar N. Mast cell chymase is increased in atopic dermatitis but not in psoriasis. *Arch. Dermatol. Res.* 2005; 296 (10): 503–506. DOI: 10.1007/s00403-005-0542-3.
43. Tomimori Y., Muto T., Fukami H., Saito K., Horikawa C., Tsuruoka N. et al. Chymase participates in chronic dermatitis by inducing eosinophil infiltration. *Lab. Invest.* 2002; 82 (6): 789–794. DOI: 10.1097/01.lab.0000018827.78602.f4.
44. Mao X.Q., Shirakawa T., Enomoto T., Shimazu S., Dake Y., Kitano H. et al. Association between variants of mast cell chymase gene and serum IgE levels in eczema. *Hum. Hered.* 1998; 48 (1): 38–41. DOI: 10.1159/000022782.
45. Shimura S., Takai T., Iida H., Maruyama N., Ochi H., Kamijo S. et al. Epicutaneous allergic sensitization by cooperation between allergen protease activity and mechanical skin barrier damage in mice. *J. Invest. Dermatol.* 2016; 136 (7): 1408–1417. DOI: 10.1016/j.jid.2016.02.810.
46. Deleuran M., Ellingsen A.R., Paludan K., Schou C., Thesstrup-Pedersen K. Purified Der p1 and p2 patch tests in patients with atopic dermatitis: evidence for both allergenicity and proteolytic irritancy. *Acta Derm. Venereol.* 1998; 78(4): 241–243. DOI: 10.1080/000155598441783.
47. Leyva-Castillo J.-M., McGurk A., Raif Geha M.D. Allergic skin inflammation and *S. aureus* skin colonization are mutually reinforcing. *Clinical Immunology.* 2020; 218: 108511. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108511.
48. Laouini D., Kawamoto S., Yalcindag A., Bryce P., Mizoguchi E., Oettgen H. et al. Epicutaneous sensitization with superantigen induces allergic skin inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 112 (5): 981–987. DOI: 10.1016/j.jaci.2003.07.007.
49. Skov L., Olsen J.V., Giorno R., Schlievert P.M., Baadsgaard O., Leung D.Y. Application of Staphylococcal enterotoxin B on normal and atopic skin induces up-regulation of T cells by a superantigen-mediated mechanism. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 105 (4): 820–826. DOI: 10.1067/mai.2000.105524.
50. Meylan P., Lang C., Mermoud S., Johannsen A., Norrenberg S., Hohl D. et al. Skin colonization by Staphylococcus aureus precedes the clinical diagnosis of atopic dermatitis in infancy. *J. Invest. Dermatol.* 2017; 137 (12): 2497–2504. DOI: 10.1016/j.jid.2017.07.834.
51. Ganeshan K., Neilsen C.V., Hadsaitong A., Schleimer R.P., Luo X., Bryce P.J. Impairing oral tolerance promotes allergy and anaphylaxis: a new murine food allergy model. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 123 (1): 231–238.e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.10.011.
52. Forbes-Blom E., Camberis M., Prout M., Tang S.C., Le Gros G. Staphylococcal-derived superantigen enhances peanut induced Th2 responses in the skin. *Clin. Exp. Allergy.* 2012; 42 (2): 305–314. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2011.03861.x.
53. Jones A.L., Curran-Everett D., Leung D.Y.M. Food allergy is associated with Staphylococcus aureus colonization in children with atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 137 (4): 1247–1248.e3. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.01.010.
54. Tsilochristou O., du Toit G., Sayre P.H. et al. Association of Staphylococcus aureus colonization with food allergy occurs independently of eczema severity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019; 144 (2): 494–503. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.04.025.

55. Leyva-Castillo J.M., McGurk A., Geha M.D.R. Allergic skin inflammation and *S. aureus* skin colonization are mutually reinforcing. *Clin. Immunol.* 2020; 218: 108511. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108511.
56. Trendelenburg V. et al. Hen's egg allergen in house and bed dust is significantly increased after hen's egg consumption – A pilot study. *Allergy.* 2018; 73 (1): 261–264. DOI: 10.1111/all.13303.
57. Foong R.X., Brough H. The role of environmental exposure to peanut in the development of clinical allergy to peanut. *Clin. Exp. Allergy.* 2017; 47 (10): 1232–1238. DOI: 10.1111/cea.12992.
58. Bertelsen R.J. et al. Food allergens in mattress dust in Norwegian homes – a potentially important source of allergen exposure. *Clin. Exp. Allergy.* 2014; 44 (1): 142–149. DOI: 10.1111/cea.12231.
59. Boussault P. et al. Oatsensitization in children with atopic dermatitis: prevalence, risks and associated factors. *Allergy.* 2007; 62 (11): 1251–1256. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01527.x.
60. Lack G. et al. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348 (11): 977–985. DOI: 10.1056/NEJMoa013536.
61. Lina T. et al. Epicutaneous sensitization with ovalbumin, staphylococcal enterotoxin B and vitamin D analogue induces atopic dermatitis in mice. *J. Cent. South Univ. (Med. Sci.)* 2017; 42 (9): 1023–1029. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2017.09.005.
62. Noti M. et al. Exposure to food allergens through inflamed skin promotes intestinal food allergy through the thymic stromal lymphopoietin-basophil axis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 133 (5): 1390–1399. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.01.021.
63. Kawasaki A. et al. Skin inflammation exacerbates food allergy symptoms in epicutaneously sensitized mice. *Allergy.* 2018; 73 (6): 1313–1321. DOI: 10.1111/all.13404.
64. Palomares O., Akdis M., Martin-Fonoteca M., Akdis C.A. Mechanisms of immune regulation in allergic diseases: the role of regulatory T and B cells. *Immunol. Rev.* 2017; 278: 219–236. DOI: 10.1111/imr.12555.
65. Holm J., Willumsen N., Wurtzen P.A., Christensen L.H., Lund K. Facilitated antigen presentation and its inhibition by blocking IgG antibodies depends on IgE repertoire complexity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127 (4): 1029–1037. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.01.062.
66. Turcanu V., Stephens A.C., Chan S.M., Rance F., Lack G. IgE-mediated facilitated antigen presentation underlies higher immune responses in peanut allergy. *Allergy.* 2010; 65 (10): 1274–1281. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2010.02367.x.
67. Bieber T. Interleukin-13: Targeting an underestimated cytokine in atopic dermatitis. *Allergy.* 2020; 75 (1): 54–62. DOI: 10.1111/all.13954.
68. Brough H.A., Nadeau K.C., Sindher S.B., Alkotob S.S., Chan S., Bahnson H.T. et al. Epicutaneous sensitization in the development of food allergy: What is the evidence and how can this be prevented? *Allergy.* 2020; 75 (9): 2185–2205. DOI: 10.1111/all.14304.
69. Hsieh K.Y. et al. Epicutaneous exposure to protein antigen and food allergy. *Clin. Exp. Allergy.* 2003; 33 (8): 1067–1075. DOI: 10.1046/j.1365-2222.2003.01724.x.
70. Hussain M. et al. Basophil-derived IL-4 promotes epicutaneous antigen sensitization concomitant with the development of food allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 141 (1): 223–234.e5 DOI: 10.1016/j.jaci.2017.02.035.
71. Sano Y., Masuda K., Tamagawa-Mineoka R., Matsunaka H., Murakami Y., Yamashita R. et al. Thymic stromal lymphopoietin expression is increased in the horny layer of patients with atopic dermatitis. *Clin. Exp. Immunol.* 2013; 171 (3): 330–337. DOI: 10.1111/cei.12021.
72. Al-Shami A., Spolski R., Kelly J., Keane-Myers A., Leonard W.J. A role for TSLP in the development of inflammation in an asthma model. *J. Exp. Med.* 2005; 202 (6): 829–839. DOI: 10.1084/jem.20050199.
73. He R., Oyoshi M.K., Garibyan L., Kumar L., Ziegler S.F., Geha R.S. TSLP acts on infiltrating effector T cells to drive allergic skin inflammation. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 2008; 105 (33): 11875–11880. DOI: 10.1073/pnas.0801532105.
74. Zhou B., Comeau M.R., De S.T., Liggitt H.D., Dahl M.E., Lewis D.B. et al. Thymic stromal lymphopoietin as a key initiator of allergic airway inflammation in mice. *Nature Immunol.* 2005; 6 (10): 1047–1053. DOI: 10.1038/ni1247.
75. Noti M., Kim B.S., Siracusa M.C., Rak G.D., Kubo M., Moghaddam A.E. et al. Exposure to food allergens through inflamed skin promotes intestinal food allergy through the thymic stromal lymphopoietin-basophil axis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 133: 1390–1399 e1–6. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.01.021.
76. Bogiatzi S.I., Fernandez I., Bichet J.C., Marloie-Provost M.A., Volpe E., Sastre X. et al. Cutting edge: Proinflammatory and Th2 cytokines synergize to induce thymic stromal lymphopoietin production by human skin keratinocytes. *J. Immunol.* 2007; 178 (3): 3373–3377. DOI: 10.4049/jimmunol.178.6.3373.
77. Oyoshi M.K., Larson R.P., Ziegler S.F., Geha R.S. Mechanical injury polarizes skin dendritic cells to elicit a T(H)2 response by inducing cutaneous thymic stromal lymphopoietin expression. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 126 (5): 976–984. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.08.041.
78. Tamari M. et al. The optimal age for epicutaneous sensitization following tape-stripping in BALB/c mice. *Allergology International.* 2018; 67 (3): 380–387. DOI: 10.1016/j.alit.2018.01.003.
79. Cayrol C., Girard J.P. IL-33: an alarmin cytokine with crucial roles in innate immunity, inflammation and allergy. *Curr. Opin. Immunol.* 2014; 31: 31–37. DOI: 10.1016/j.coi.2014.09.004.
80. Savinko T., Matikainen S., Saarialho-Kere U., Lehto M., Wang G., Lehtimäki S. et al. IL-33 and ST2 in atopic dermatitis: expression profiles and modulation by triggering factors. *J. Invest. Dermatol.* 2012; 132 (5): 1392–1400. DOI: 10.1038/jid.2011.446.
81. Tamagawa-Mineoka R., Okuzawa Y., Masuda K., Katoh N. Increased serum levels of interleukin 33 in patients with atopic dermatitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2014; 70 (5): 882–888. DOI: 10.1016/j.jaad.2014.01.867.
82. Komai-Koma M., Brombacher F., Pushparaj P.N., Arendse B., McSharry C., Alexander J. et al. Interleukin-33 amplifies IgE synthesis and triggers mast cell degranulation via interleukin-4 in naive mice. *Allergy.* 2012; 67 (9): 1118–1126. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2012.02859.x.

83. Muto T., Fukuoka A., Kabashima K., Ziegler S.F., Nakaniishi K., Matsushita K. et al. The role of basophils and proallergic cytokines, TSLP and IL-33, in cutaneously sensitized food allergy. *Int. Immunol.* 2014; 26 (10): 539–549. DOI: 10.1093/intimm/ixu058.
84. Galand C. et al. IL-33 promotes food anaphylaxis in epicutaneously sensitized mice by targeting mast cells. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 138 (5): 1356–1366. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.03.056.
85. Walker M.T. et al. Mechanism for initiation of food allergy: Dependence on skin barrier mutations and environmental allergen costimulation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 141 (5): 1711–1725.e9. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.02.003.
86. Chinthrajah S., Cao S., Liu C., Lyu S.C., Sindher S.B., Long A. et al. Phase 2a randomized, placebo-controlled study of anti-IL-33 in peanut allergy. *JCI Insight.* 2019; 4 (22): e131347. DOI: 10.1172/jci.insight.131347.
87. Chen Y.L., Gutowska-Owsiak D., Hardman C.S., Westmoreland M., MacKenzie T., Cifuentes L. et al. Proof-of-concept clinical trial of etokimab shows a key role for IL-33 in atopic dermatitis pathogenesis. *Sci. Transl. Med.* 2019; (515): eaax2945. DOI: 10.1126/scitranslmed.aax2945.
88. Mitamura Y. et al. IL-24: A new player in the pathogenesis of pro-inflammatory and allergic skin diseases. *Allergology International.* 2020; 69 (3): 405–411. DOI: 10.1016/j.alit.2019.12.003.
89. Vickery B.P., Burks A.W. Immunotherapy in the treatment of food allergy: focus on oral tolerance. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 9 (4): 364–370. DOI: 10.1097/ACI.0b013e-32832d9add.
90. Pearson R.M., Casey L.M., Hughes K.R., Miller S.D., Shea L.D. *In vivo* reprogramming of immune cells: Technologies for induction of antigen-specific tolerance. *Adv. Drug. Deliver. Rev.* 2017; 114: 240–255. DOI: 10.1016/j.addr.2017.04.005.
91. Strobel S., Ferguson A. Immune responses to fed protein antigens in mice. 3. Systemic tolerance or priming is related to age at which antigen is first encountered. *Pediatr. Res.* 1984; 18: 588–594. DOI: 10.1203/00006450-198407000-00004.
92. Matsubara T., Iwamoto H., Nakazato Y., Okamoto T., Ehara T., Izumi H., Takeda Y. Ingestion of partially hydrolyzed whey protein suppresses epicutaneous sensitization to β -lactoglobulin in mice. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2018 ;29 (4): 433–440. DOI: 10.1111/pai.12887.
93. Murakami H., Ogawa T., Takafuta A., Yano E., Zaima N., Moriyama T. Percutaneous sensitization to soybean proteins is attenuated by oral tolerance. *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo).* 2018; 64 (6): 483–486. DOI: 10.3177/jnsv.64.483. PMID: 30606971.
94. Levy Y., Broides A., Segal N., Danon Y.L. Peanut and tree nut allergy in children: role of peanut snacks in Israel? *Allergy.* 2003; 58 (11): 1206–1207. DOI: 10.1046/j.1398-9995.2003.00307.x.
95. Du Toit G., Katz Y., Sasieni P., Mesher D., Maleki S.J., Fisher H.R. et al. Early consumption of peanuts in infancy is associated with a low prevalence of peanut allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 122 (5): 984–991. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.08.039.
96. Katz Y., Rajuan N., Goldberg M.R., Eisenberg E., Heyman E., Cohen A. et al. Early exposure to cow's milk protein is protective against IgE-mediated cow's milk protein allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 126 (1): 77.e1–82. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.04.020.
97. Muraro A., Halken S., Arshad S.H., Beyer K., Dubois A.E.J., Du Toit G. et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy.* 2014; 69 (5): 590–601. DOI: 10.1111/all.12398.
98. Horimukai K. et al. Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 134 (4): 824–830. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.07.060.
99. Simpson E.L., Chalmers J.R., Hanifin J.M., Thomas K.S., Cork M.J., McLean W.H. et al. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 134 (4): 818–823. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.08.005.
100. Chalmers J.R., Haines R.H., Bradshaw L.E., Montgomery A.A., Thomas K.S., Brown S.J. et al. Daily emollient during infancy for prevention of eczema: the BEEP randomised controlled trial. *Lancet.* 2020; 395 (10228): 962–972. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32984-8.
101. Dissanayake E., Yumi Tanib Y., Nagaic K. et al. Skin care and synbiotics for prevention of atopic dermatitis or food allergy in newborn infants: A 2 × 2 factorial, randomized, non-treatment controlled trial. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2019; 180 (3): 202–211. DOI: 10.1159/000501636.

Сведения об авторах

Новик Геннадий Айзикович, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой педиатрии им. проф. И.М. Воронцова, СПбГПМУ, г. Санкт-Петербург. ORCID 0000-0002-7571-5460.

Жданова Марина Владимировна, канд. мед. наук, доцент, кафедра педиатрии им. профессора И.М. Воронцова, зав. учебной частью, СПбГПМУ, г. Санкт-Петербург. ORCID 0000-0001-7035-010.

Демидова Анастасия Сергеевна, ассистент, кафедра педиатрии им. профессора И.М. Воронцова, СПбГПМУ, г. Санкт-Петербург. ORCID 0000-0002-9184-1803.

(✉) **Новик Геннадий Айзикович**, e-mail: ga_novik@mail.ru

Поступила в редакцию 19.12.2020

Подписана в печать 25.05.2021

Искусственные нейронные сети в кардиологии: анализ графических данных

Онищенко П.С.^{1,2}, Клышников К.Ю.¹, Овчаренко Е.А.¹

¹ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (НИИ КПССЗ)

Россия, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6

² Институт вычислительных технологий Сибирского отделения Российской академии наук (ИВТ СО РАН)
Россия, 630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 6

РЕЗЮМЕ

Рассмотрены области применения сверточных нейронных сетей для обработки медицинских изображений в различных сферах кардиологии и кардиохирургии на примере публикаций с 2016 по 2019 г.

В данной работе использовались следующие базы научных статей: PubMed Central, ArXiv, ResearchGate. Приведенные работы структурировались по области интереса (сердце, аорта, сонные артерии).

Описан общий принцип работы рассматриваемой технологии, показаны результаты и рассмотрены основные области применения данной технологии в анализируемых работах. Для большинства приведенных исследований приведены объемы выборок, авторское видение развития сверточных нейронных сетей в медицине и перечислены некоторые ограничивающие факторы для их распространения.

Показаны возможные сферы применения сверточных нейронных сетей в области кардиологии и кардиохирургии. Не отрицая существующие проблемы, такой тип искусственных нейронных сетей в будущем может стать верным помощником для широкого спектра врачей и исследователей.

Ключевые слова: сверточные нейронные сети, CNN, FFR, кардиология, патология сердечно-сосудистой системы, стеноз, детекция.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2021-001 «Разработка новых фармакологических подходов к экспериментальной терапии атеросклероза и комплексных цифровых решений на основе искусственного интеллекта для автоматизированной диагностики патологий системы кровообращения и определения риска летального исхода» при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках национального проекта «Наука и университеты».

Для цитирования: Онищенко П.С., Клышников К.Ю., Овчаренко Е.А. Искусственные нейронные сети в кардиологии: анализ графических данных. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (4): 193–204. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-193-204>.

Artificial neural networks in cardiology: analysis of graphic data

Onishchenko P.S.^{1,2}, Klyshnikov K.Yu.¹, Ovcharenko E.A.¹

¹ Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases
6, Sosnovi Blv., Kemerovo, 650002, Russian Federation

² Science Institute of Computational Technologies of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences
6, Akademika Lavrentieva Av., Novosibirsk, 630090, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To consider application of convolutional neural networks for processing medical images in various fields of cardiology and cardiac surgery using publications from 2016 to 2019 as an example.

Materials and methods. In the study, we used the following scientific databases: PubMed Central, ArXiv, ResearchGate. The cited publications were grouped by the area of interest (heart, aorta, carotid arteries).

Results. The general principle of work of the technology under consideration was described, the results were shown, and the main areas of application of this technology in the studies under consideration were described. For most of the studies, sample sizes were given. The author's view on the development of convolutional neural networks in medicine was presented and some limiting factors for their distribution were listed.

Conclusion. A brief overview shows possible areas of application of convolutional neural networks in the fields of cardiology and cardiac surgery. Without denying the existing problems, this type of artificial neural networks may help many doctors and researchers in the future.

Key words: convolutional neural network, CNN, FFR, cardiology, cardiovascular diseases, stenosis, detection.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. This work was supported by a comprehensive program of fundamental scientific research of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences within the framework of the fundamental theme of the Research Institute KPSSZ No. 0419-2021-001 "Development of new pharmacological approaches to experimental therapy of atherosclerosis and complex digital solutions based on artificial intelligence for automated diagnosis of pathologies of the circulatory system and determination of the risk of lethal Exodus "with the financial support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation within the framework of the national project" Science and Universities ".

For citation: Onishchenko P.S., Klyshnikov K.Yu., Ovcharenko E.A. Artificial neural networks in cardiology: analysis of graphic data. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (4): 193–204. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-193-204>.

ВВЕДЕНИЕ

В процессе обследования пациента с заболеваниями сердечно-сосудистой системы среди текстовых и численных (например, анамнез и результаты анализа крови) данных врач получает и графическую информацию – результаты компьютерной (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ), эхокардиографии, скинтиграфических методов, рентгена, требующие длительной обработки и оценки [1, 2]. Показано, что высококвалифицированному эксперту требуется до 20 мин на анализ МРТ-изображений одного субъекта всего в двух временных точках сердечного цикла – конечной диастолы и конечной систолы [3], что значительно ограничивает его производительность и потенциально увеличивает вероятность ошибок при высокой нагрузке [4]. При этом

помимо качественного описания важным аспектом такого анализа является количественная оценка изображений – линейных и объемных показателей для задач диагностики, терапевтического мониторинга, прогнозирования и исследовательских целей.

С развитием методов глубокого обучения – нейросетей, для задач сегментации изображений [5], обнаружения объектов [6], систем поддержки медицинских решений [7, 8] и с повышением их доступности [9, 10] стало возможно применение такого подхода и в области медицинских изображений [11–13]. В целом нейронные сети значительно отличаются от алгоритмических подходов, что обуславливает их широкое распространение и внедрение в область медицины – возможность условно самостоятельно устанавливать взаимосвязи между входными и выходными показателями на основе обучения без

явного задания корреляций оператором. Такая особенность позволяет извлекать взаимосвязи из предъявленных для обучения данных, в том числе неявные или многофакторные, и более гибко анализировать, например, изображения [14].

Кроме того, наблюдаемый рост вычислительных возможностей, прежде всего за счет расчетов на графических процессорах (GPU) [15], и наличие нейронных сетей с открытым исходным кодом делает их крайне доступными для обширного круга исследователей [16]. Учитывая данные факторы, а также сбор крупных баз данных (например, ImageNet [17], Cardiac CTA [18], ACDC [19]), задача разработки инструментов, снижающих субъективность и вклад «человеческого» фактора в анализ клинических графических данных, является актуальной и реализуемой. В период 2008–2018 гг. количество публикаций, освещающих прикладное применение методов машинного анализа медицинских графических данных, возросло в 8 раз [20]. В данной работе представлен набор существующих публикаций по теме применения нейронных сетей для обработки медицинских изображений в различных сферах кардиологии и кардиохирургии в период 2016–2019 гг.

ПОНЯТИЕ СВЕРТОЧНОЙ НЕЙРОННОЙ СЕТИ

История развития нейросетей началась с «примитивных» искусственных нейронных сетей (ИНС) прямого распространения (перцептрон) [21], которые были первыми и самыми простыми типами ИНС. Развитие и усложнение архитектур привело к образованию класса ИНС глубокого обучения (deep learning), которые выделяются сложной топологией блока, содержащего нейроны. Каждый из них может быть связан с множеством других нейронов как топологически более высокого уровня, так и более низкого и достаточно большим по сравнению с перцептронами их количеством. Такие ИНС имитируют принцип познания по аналогии с человеческим – создание ассоциаций на основе предыдущего опыта с помощью обучения, в ходе которого возрастает вероятность правильной классификации того или иного объекта [22–24].

На сегодняшний день наиболее эффективной технологией распознавания графических данных среди ИНС является технология сверточных нейронных сетей (convolution neural network, CNN), отличающаяся присутствием сверточного слоя. Данный слой (или набор слоев) подготавливает входные изображения, чтобы ИНС могла вычленить из них некоторые признаки, которые присущи искомому параметру, после чего передает промежуточное изображение в после-

дующую обработку по принципу других ИНС [25].

CNN являются разновидностью ИНС, и для них характерны две основные особенности – необходимость «обучения» и возможность «переключения» [1]. Для обучения ИНС необходимо предъявить ей выборку размеченных данных, на которых эксперты предварительно выделяют искомые объекты – по аналогии с обучением человека [24]. Поэтому важнейшим фактором, влияющим на качество работы CNN, является качество исходных данных, прежде всего исходная сегментация. Другим важным аспектом на стадии разработки архитектуры CNN являются структура и объем данных: малая выборка или недостаточная ее разнородность приведет к большой доле ошибок в результате работы, т.е. к снижению качества распознавания образов [1].

Возможность «переключения» CNN заключается в возможности работать со схожими данными: проведение предварительного обучения на одних данных из открытых источников и последующее дообучение для определенной задачи на конкретных изображениях в конкретной области знаний [26, 27]. Обе особенности делают CNN перспективным и доступным инструментом для обработки медицинских графических данных, в связи с чем ряд междисциплинарных команд проводит свои исследования в данной области.

ПРИМЕНЕНИЕ CNN В ОБРАБОТКЕ ИЗОБРАЖЕНИЙ

Сердце

Сегментация и расчет количественных характеристик отделов сердца, а также геометрических параметров миокарда представляют высокую ценность в кардиологии для оценки тяжести исходного состояния заболевания (наличия дилатации, гипертрофии, нарушений сократительной способности, очагов изменения анатомии и т.д.) и для мониторинга результатов лечения (ремоделирования, изменений размеров полостей). Несмотря на значительный прогресс в этой области, эта задача все еще является большой проблемой из-за высокой вариативности анатомии. Основными направлениями в данной области являются сегментация и классификация.

Например, L. Yu и соавт. (2016) применяли CNN для сегментации левого желудочка (ЛЖ) у детей в эмбриональной стадии развития на данных эхокардиографии [28]. Эхокардиография плода является основным методом оценки перинатальной функции сердца из-за его низкой стоимости, безвредности и быстрого проведения процедуры. Количественный анализ эхокардиографических изображений плода обеспечивает важные функ-

циональные параметры сердца для ранней диагностики заболеваний сердца.

В данной работе авторами предлагается динамическая CNN, обучение которой делится на два шага: предобучение и обучение. Предобучение проводили на снимках, где нейросеть каждый пиксель изображения разделяла на два класса: в области интереса и вне ее. А обучающая выборка состояла из 200 тыс. образцов, которые были отобраны случайным образом в 10 размеченных наборах. Валидационная выборка, т.е. массив изображений, на котором проверяли точность модели, состояла из 8 тыс. образцов. Примечательно, что в отличие от других обучающих выборок данные были размечены только для первого кадра каждой эхокардиографической последовательности, что значительно упростило работу экспертов. Таким образом, настройку динамической CNN выполняли путем точной разметки первого кадра и мелкой подстройки остальных кадров для адаптации к индивидуальным особенностям плода. В результате работы ИНС точность сегментации составила 94,5%. Дальнейшая работа авторского коллектива нацелена на количественный анализ функций ЛЖ плода на базе результатов, полученных с использованием предложенного метода сегментации. Пример полученных результатов показан на рис. 1, а.

В рамках работы W. Хуе и соавт. (2018) [29] предложена архитектура глубокой многозадачной сети обучения взаимоотношениям (Deep MultiTask Relationship Learning network, DMTRL), которая включает в себя CNN для получения данных о форме сердца и две параллельные рекуррентные нейронные сети [4], которые моделируют временную динамику сердечных циклов. Предложенное решение оценивает три типа показателей ЛЖ (размер области внутри миокарда, толщину миокарда и фазу сердечного цикла). Авторами был собран набор МРТ снимков 145 пациентов по 20 изображений на каждый сердечный цикл, средний возраст которых составил 58,9 лет. Проведенные авторским коллективом эксперименты показали, что авторская ИНС по сравнению с предыдущим исследованием [30] обеспечивает более высокую точность прогноза с абсолютной ошибкой 1,7–10,3% для исследуемых параметров ЛЖ.

В своей работе J.D. Dormer и соавт. [31] представили метод сегментации сердца на пять классов на основе CNN для 3D КТ: левый желудочек, правый желудочек, левое предсердие, правое предсердие и фон. В работе были использованы данные 11 пациентов, каждому из которых соответствовали от 78 до 154 снимков, что позволило обеспечить большой объем данных. Снимки размечали таким образом,

чтобы получить по 2 500 изображений для каждого из сегментов сердца на этапе обучения. Валидацию проводили вычислением общей точности классификации каждой сегментированной области: точность, определенная как число корректно размеченных изображений от всего объема данных. В результате авторы достигли точности в сегментации отделов сердца и общей точности в размере $85,6 \pm 6,1$ и $87,2\% \pm 3,3\%$ соответственно. Примечательно, что в данном случае всего 11 уникальных случаев позволило добиться высокой точности работы модели, несмотря на созданную таким образом низкую вариативность данных. Тем не менее, вероятно, такой подход представляется перспективным для редких случаев заболеваний, в особенности с использованием инструментов искусственного увеличения выборки – аугментации, за счет поворота, масштабирования данных без внесения изменения в них [25].

L. Тап и соавт. (2018) [32] представили полностью автоматический метод сегментации левого желудочка на основе данных МРТ с использованием CNN. Всего в работе были использованы данные: 200 пациентов с заболеваниями коронарных артерий (КА) и региональными нарушениями подвижности стенки ЛЖ, 1 140 пациентов субъектов со смешанными нормальными и патологическими сердечными функциями. Разделение обучающей и валидационной выборки составило 85 : 15%, т.е. 26 069 и 9 860 уникальных изображений. Разработанный алгоритм достиг точности $0,77 \pm 0,11$ по индексу Жакара. Результат обработки входных данных показан на рис. 1, б. Данная работа по сравнению с [31], напротив, демонстрирует большую выборку исходных изображений как для обучения, так и для валидации.

Аорта

Сегментация аорты по медицинским снимкам может быть использована в задачах реконструкции ее геометрии, прежде всего, трехмерных моделей для дальнейших задач численных расчетов, предоперационного планирования, а также для задач детекции ее патологических изменений. Нейросети в данной области могут применяться для задач предоперационного планирования, оценки и выбора подходящих протезов для операций типа TAVR.

Попытку решить задачу сегментации аорты принял коллектив D. Wang и соавт. (2018) [33], которые сегментировали аорту на снимках КТ и МРТ и выделяли пристеночный тромб на ней с использованием CNN. Стандартным подходом является обучение классификационной сети на КТ и МРТ по отдельности. Однако такой подход является трудо-

емким и неэффективным с точки зрения ресурсов из-за временных и вычислительных затрат на обучение ИНС по отдельности. Особенность предложенной CNN заключается в объединении частей модели, которые работают со снимками КТ и МРТ. Такая

сеть может проходить сквозное (от начала до конца, полное) обучение с использованием неразмеченных КТ- и МР-изображений, используя более короткое время обучения, так как обучение происходит сразу на двух типах входных данных.

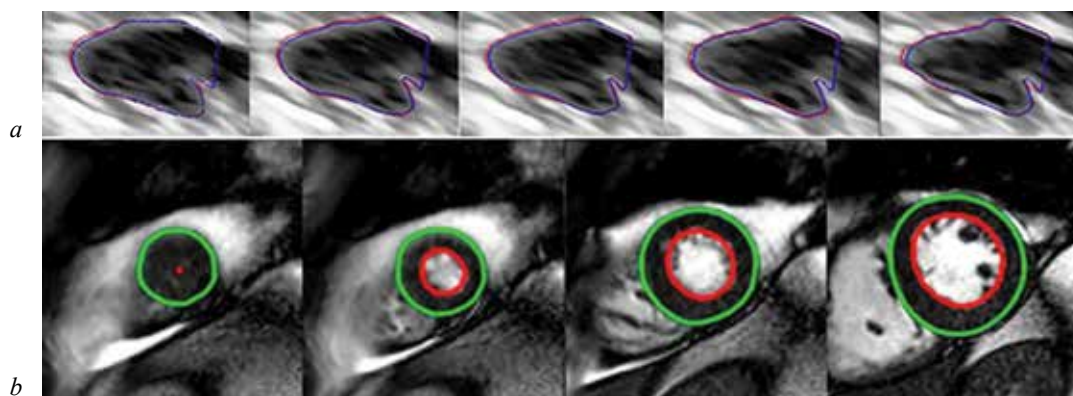


Рис. 1. Результаты сегментации: *a* – последовательных эхокардиографических изображений, показанные в работе [28]; *b* – результат сегментации эндо- и эпикарда на МРТ-изображениях от вершины до основания, полученные CNN [32]

Также объединение сетей позволяет совместно использовать представление аорты на снимках КТ и МРТ (рис. 2, *a*). CNN при обработке снимков размечает такие классы, как стенка аорты, ее просвет, тромб, отложения кальция и несущественные части в качестве фона. Валидационная точность в объединенной модели составляет 98,5%, что на 1,2% выше, чем при использовании стандартной (раздельной) модели, которая обучается и обрабатывает снимки КТ и МРТ по отдельности.

Другим исследованием в данной области является работа Р.М. Graffy и соавт. (2019) [34] (рис. 2, *b*), которые использовали полностью автоматизированный алгоритм Mask R-CNN [35] для сегментации кальцификации аорты. Авторами был использован набор из 9 914 неконтрастных КТ-сканирований 9 032 пациентов без симптомов, которым провели скрининг-исследование по показаниям, не связанным с сердечно-сосудистыми заболеваниями [36].

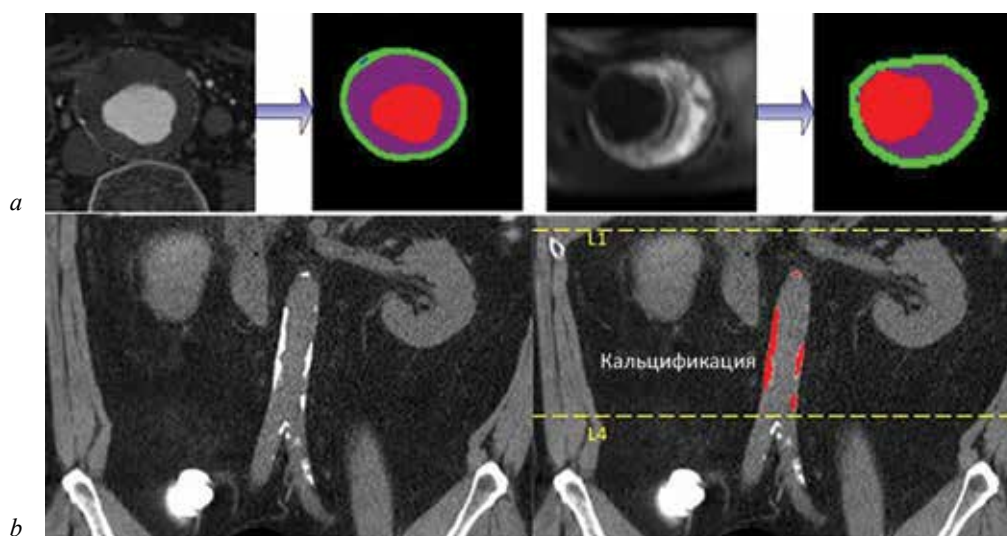


Рис. 2. Пример сегментации снимка КТ (левая пара) и МРТ (правая пара) на 5 групп [33]: красный – просвет аортального канала; зеленый – стенка аорты; фиолетовый – тромб; синий – кальцификаты; черный – окружающие ткани (*a*). Пример работы автоматизированного алгоритма Mask R-CNN: слева – исходное изображение; справа – результат сегментации кальцификации аорты пациента, представленные в работе [34]; пунктирные линии – зона работы алгоритма (*b*)

На снимках определяли абдоминальный объем, массу кальцификаций, а также проводили оценку по индексу Агатстона (индекс, показывающий степень кальцификации КА) [37]. Статистическая обработка результатов работы ИНС показала, что средние значения по индексу Агатстона были выше у мужчин ($924,2 \pm 2066,2$ против $564,2 \pm 1484,2$; $p < 0,001$), масса кальция в аорте $222,2 \pm 526,0$ против $144,5 \pm 405,4$ мг; $p < 0,001$) и объему ($699,4 \pm 1552,4$ против $426,9 \pm 1115,5$ мл; $p < 0,001$). Общие возрастные показатели индекса Агатстона увеличивались в среднем на 10% в год для всей когорты; мужчины имели большее увеличение баллов по индексу Агатстона (возраст 40–60 лет), чем женщины (91,2 против 75,1%; $p < 0,001$), и имели значительно более высокие средние баллы по Агатстону в возрасте 50–80 лет ($p < 0,001$). Таким образом, применение CNN в комплексе со статистическими методами позволяет, с одной стороны, быстро получать большие массивы количественных данных-измерений, с другой стороны, обрабатывать их общепринятыми методами медицинской статистики, что делает подобную связку валидным инструментом научных исследований. В заключение авторы отмечают, что данная работа является лишь первым шагом к созданию перспективного клинического инструмента для выделения кальция на стенках аорты.

Коронарные артерии

Патологии КА приводят к спектру критических состояний [38, 39], прежде всего – ишемической болезни сердца, наиболее частой причине летальных исходов в мире и Российской Федерации. Поэтому CNN могут стать ценным инструментом локализации и определения степени патологических изменений артерий, в особенности для многососудистых поражений.

Ангиография – метод выявления патологий КА, представляющий из себя последовательные по времени изображения КА в одной плоскости. Е. Nasr-Esfahani и соавт. (2016) [40] в своей работе использовали сверточную ИНС для нахождения и выделения КА на снимках, полученных с помощью рентгенографии. Обработка таких снимков осложняется низким качеством (разрешением изображения) и наличием шума. Первоначально входная ангиограмма обрабатывается для повышения контрастности, далее ИНС оценивает изображение с использованием маски из пикселей, затем CNN определяет области КА и фона и выделяет на них артерию. Авторы использовали набор из 1 040 000 сегментов изображений для обучения нейросети, полученных из рентгенографии 44 пациентов. Такая широкая выборка позволит

получить высокую точность сегментации сосудов – 93,5%, при специфичности 97%. На рис. 3 приведен пример работы ИНС по сравнению с изображениями, размеченными вручную.

Очевидно, что невозможно получить полное представление о качестве коронарного русла из изображений КА в одной плоскости. Трехмерная модель дает более широкий спектр информации, поэтому исследования в данной области выглядят перспективными. Так, J.M. Wolterink и соавт. (2019) [41] предложили метод предсказания направления и радиуса просвета артерии для извлечения центральной линии, основываясь только на данных, полученных из изображений (рис. 4). Начиная с одной исходной точки, расположенной вручную или автоматически в любом месте КА, трекер следует по центральной линии сосуда в двух направлениях, используя прогнозы CNN. Отслеживание прекращается, когда невозможно определить направление с высокой степенью достоверности. CNN обучается с использованием аннотированных вручную осевых линий на тренировочных изображениях.

Авторы проводили оценку алгоритма на тестовом наборе, состоящего из 24 тестовых изображений КТ-ангиограмм сердца, на которых было выделено 96 центральных линий. Извлеченные средние линии имели среднее перекрытие 93,7% с указанными вручную справочными центральными линиями. Работа авторов является частью Rotterdam Coronary Artery Algorithm Evaluation Framework, который позволяет оценивать алгоритмы извлечения центральной линии КА.

Внутрисосудистая оптическая когерентная томография (ОКТ) является методом оптической визуализации, обычно используемым при оценке заболеваний КА во время чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Для упрощения задачи автоматической сегментации просвета КА по данным ОКТ Y.L. Yong и соавт. (2017) [42] была предложена линейно-регрессионная сверточная нейронная сеть. В исследовании были использованы данные с 64 «протягиваниями» катетера (Dragonfly™ Duo Imaging Catheter) у 28 пациентов (25%/75% мужчин/женщин со средним возрастом $59,71 \pm 9,61$ лет). Эти данные были случайным образом разбиты в соотношении 7 : 3 на тренировочный и тестовый наборы. Сравнивая результаты с «золотым стандартом» ручной сегментации, предложенный алгоритм имеет среднюю точность определения местоположения стенки сосуда в размере 22 микрон, а также коэффициент Dice [43, 44] и индекс подобия Жакара 0,985 и 0,970 соответственно при средней абсолютной погрешности оценки площади просвета – 1,38%.

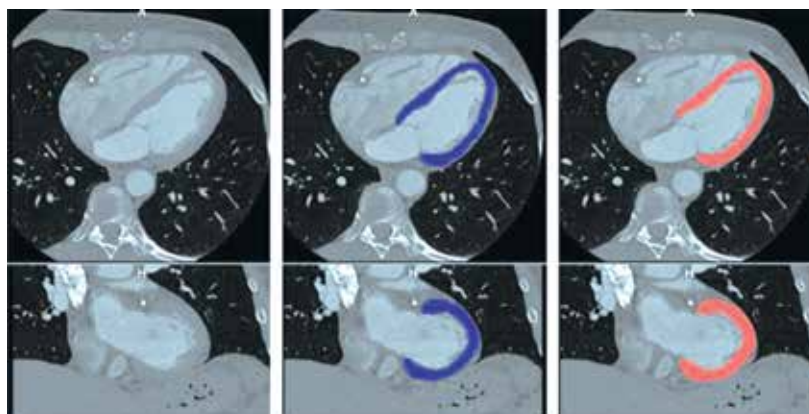


Рис. 3. Результаты работы ИНС: синий – ручная разметка, красный – автоматическая сегментация [40]

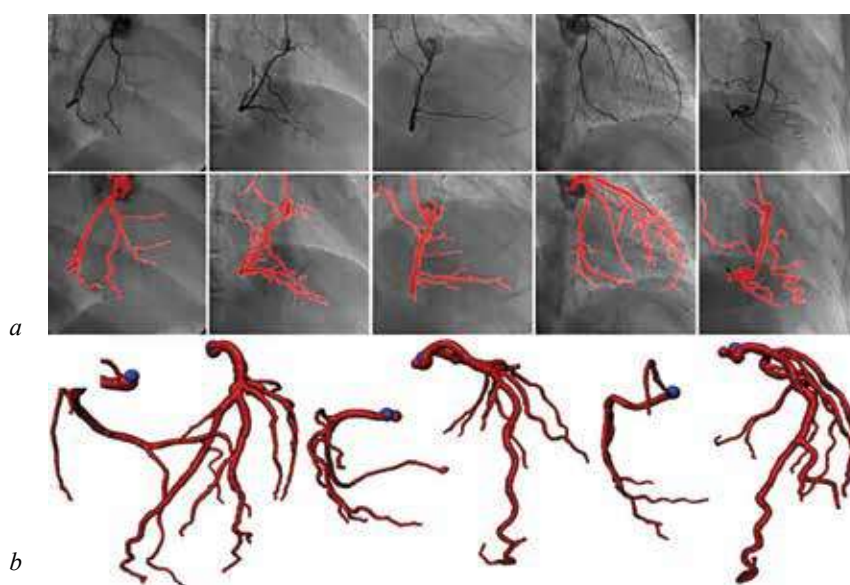


Рис. 4. Результаты работы ИНС: а – входные изображения (верхний ряд), результат разметки нейросети (нижний ряд); б – сферы у основания обозначены точками начала работы алгоритма предсказания направления и радиуса просвета артерии [41]

Отдельным аспектом применения CNN в области обработки снимков КА можно выделить оценку фракционного резерва потока (fractional flow reserve, FFR) [45]. В большинстве случаев при обнаружении на ангиографии участков стеноза КА интервенционный кардиолог, руководствуясь требованиями, определяет необходимость ЧКВ на основании степени стеноза (т.е. диаметра сужения). Однако в ряде случаев такое вмешательство может быть избыточным, так как стеноз может быть гемодинамически незначим, несмотря на высокую степень окклюзии. Поэтому складывается тенденция определения FFR как функциональной характеристики стеноза. Величина FFR характеризуется отношением дистального давления к проксимальному давлению на стенозном участке [46].

Измерение этих величин происходит с использованием транссосудистого датчика, т.е. инвазивно. Для уменьшения количества таких измерений можно использовать ИНС, измеряющую FFR по косвенным признакам. Так, М. Zreik и соавт. (2018) [47] представляют метод для автоматической идентификации пациентов с функционально значимыми стенозами КА, используя методы глубокого обучения для коронарной КТ-ангиографии. При этом для определения FFR в исследовании использовали анализ состояния миокарда. Для этого проводили ручную сегментацию снимков с выделением стенки левого желудочка (см. рис. 3) и подключением количественных данных фракционного резерва, измеренных традиционно ($n = 156$), показавших значения $(0,79 \pm 0,10)$. Нейросети предлагалось классифицировать паци-

ентов на «имеющих» ($FFR < 0,78$) и «не имеющих» ($FFR > 0,78$) функциональную значимость стеноза КА с возможностью определения данного нарушения в 20 регионах в зависимости от локализации. Результаты демонстрируют высокое качество самой сегментации миокарда желудочка – степень совпадения с референсными значениями (ручная разметка экспертом) составила $91,4 \pm 2,1\%$ (по индексу Dice) [43, 44]. Однако чувствительность классификации гемодинамической значимости составила 0,6–0,8 при специфичности 0,77–0,59 в зависимости от настроек CNN. Такой результат слабо транслируется в клиническую практику в виде модели классификации, однако позволяет по опосредованным характеристикам определять FFR, не анализируя непосредственно состояние коронарного русла даже графически. Последующая работа данного коллектива авторов, основанная на этом же принципе, не продемонстрировала существенного роста качества классификации, несмотря на изменение порога FFR для значимых стенозов ($FFR \leq 0,8$) и корректировку входных данных (до $n = 136$) [48].

Более эффективный метод определения FFR предложен L. Itu и соавт. (2016) [49], которые обучали CNN непосредственно на данных анатомии КА, т.е. напрямую ассоциируя геометрические особенности с гемодинамической значимостью. При этом первичными данными выступили снимки мульти-спиральной компьютерной томографии (МСКТ) 87 пациентов со 125 участками стеноза. Исследователи выделяли анатомию КА ручным методом, получали трехмерные модели коронарного сосудистого русла и проводили численное моделирование потоков с определением градиента давления.

В качестве валидации для компьютерной модели использовали данные инвазивного FFR, получено соответствие 75–85%. Затем для искусственного увеличения выборки были сгенерированы 12 тыс. вариантов геометрии сосудистого русла, в которых разработанная компьютерная модель течения жидкости определяла уровень фракционного резерва кровотока. Эти данные были использованы для обучения CNN. Таким образом, исследователи увеличили обучающую выборку нейросети с 87 до 12 тыс. объектов (в 138 раз) с известным результатом оценки FFR.

Результаты предложенной в работе нейросети согласовались с результатами численного анализа на 99,7% ($R = 0,9998$, $p = 0,001$). Обученную таким образом CNN тестировали на исходных клинических данных МСКТ ($n = 87$) и получали чувствительность 81,6%, специфичность 83,9%. Такой результат во многом обусловлен несовершенством качества прогнозирования промежуточного звена – компьютер-

ного анализа потоков. Тем не менее данное исследование представляется наиболее перспективным, так как за основу оценки FFR принята, прежде всего, геометрия КА. Возможно, объединение исследований двух коллективов, описанных выше, позволит повысить качество определения FFR – сочетание анализа геометрии ЛЖ и КА может дать синергический эффект. Отметим, что метод, предложенный в работе [41], позволяющий получить объемное представление КА, может быть продуктивно объединен с исследованием [49], что может привести к прорыву в области неинвазивного измерения FFR.

Детекция медицинских устройств

Для успешного проведения малоинвазивных операций, например при TAVR-протезировании клапана аорты, задача трекинга доставочных систем (катетеров) представляется актуальной для определения оптимального позиционирования в целевом месте имплантации.

В данной области L. Wang и соавт. [50] в 2017 г. была предпринята попытка обнаружения катетера в КА по данным рентгеновских изображений с использованием CNN. Для исследования были использованы 22 последовательных рентгеновских изображения. Вся работа алгоритма была разбита на три шага. На первом шаге из тестового изображения в качестве входных данных генерируют около 256 предположений о расположении катетера. На втором – классифицируют все предложенные участки по региону и получают для каждого из них величину соответствия катетеру. На последнем – выбор наиболее подходящего по величине соответствия участка. Всего было получено таким образом 5 092 изображения, которые соответствуют 22 первоначальным рентгеновским изображениям. Далее из этого объема изображений были отобраны 19 наборов для обучения, а остальные три – для тестирования. Точность такого алгоритма достигла 89,2%. Результаты обработки показаны на рис. 5, а.

Позже в этой области H. Yang и соавт. (2019) использовали CNN для определения геометрии катетера на 3D ультразвуковом исследовании (рис. 5, б) с их последующей целью использования в качестве инструмента сегментации во время малоинвазивных вмешательств [51]. Поскольку данное исследование являлось пилотным, то в качестве исследуемого образца были использованы четыре набора данных от четырех изолированных свиных сердец. Весь алгоритм делится на три шага: 1) выбор вокселя, предположительно содержащего катетер; 2) классификация предполагаемого вокселя с помощью CNN; 3) локализация катетера с использованием

кубического сплайна, проходящего через отобранные воксели. Предложенный метод может локализовать катетер со средней ошибкой около 2,1 мм при обработке сканируемого объема в течение 10 с, что при увеличении мощности оборудования и оптимизации алгоритма приведет к «мгновенной» обработке получаемых данных.

В том же году командой авторов во главе с Н. Lee были использованы CNN для отслеживания и сегментации периферически вставленного центрального катетера (peripherally inserted central catheter, PICC) [52]. Всего в исследовании было использовано 600 изображений DICOM 600 различных пациентов, содержащих ключевое слово PICC. Авторами были

случайным образом отобраны 50 изображений в качестве валидационного набора, 150 – в качестве тестового, а остальные – для обучения нейросетей типа fully convolutional network (FCN) [53]. Разработанные авторами нейросети достигли высокой точности с абсолютным расстоянием от истинного значения со средним значением 3,10 мм, стандартное отклонение 2,03 мм и среднеквадратичной ошибкой 3,71 мм на 150 тестовых случаях. Несмотря на то, что все данные имеют различный угол наклона и шумы различных видов, полученная ИНС способна точно выделять линию PICC, датчиков электрокардиограммы (ЭКГ), различные объекты (усиливающие пластины и болты) и шовный материал (рис. 5, с).

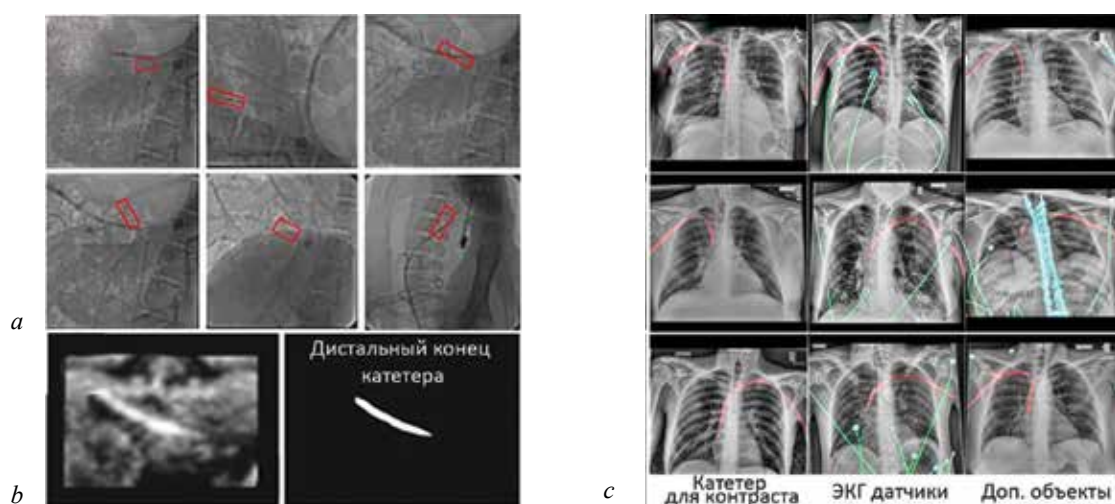


Рис. 5. Результаты работы ИНС в задаче выделения медицинских устройств, показанных: *a* – при обнаружении катетера в КА, где квадратом выделен конец катетера [50]; *b* – исходное изображение (слева), извлеченный конец катетера (справа) [51]; *c* – при сегментировании PICC (красный), датчиков электрокардиограммы ЭКГ (зеленый) и различных объектов (бирюзовый) [52]

ПЕРСПЕКТИВЫ CNN

ИНС в области анализа графических данных проявили себя с различных сторон, полезных для медицины: от средств сегментации органов на медицинских снимках до систем оценки и прогнозирования развития патологий в экспериментальных и пилотных работах. С развитием доступности высокопроизводительных систем ИНС будут все больше находить применение в виде коммерческих продуктов, однако для этого потребуются решить ряд сложностей – с медицинскими данными, взаимодействием ИНС и инфраструктур.

Основа для работы ИНС – необходимость обучения, что сопряжено с требованиями к графическим медицинским данным, а именно получению их достаточного количества и достаточного разнообразия.

Существующие базы данных размеченных снимков МСКТ, КТ, МРТ, используемые для обучения CNN, значительно ограничены и включают, как правило, 100–300 случаев [19], в то время как обучение часто требует от 1 до 10 тыс. примеров. Различные методы искусственной генерации, аугментации данных, применяемые в работах, имеют собственные ограничения и из-за своей природы вносят вклад в итоговую точность работы CNN. В связи с этим работы по сбору, стандартизации и аннотированию (разметке) медицинских данных могут быть перспективными, особенно при разработке мультицентровых баз данных.

Другой особенностью является неоднородность используемых архитектур нейросетей – практически каждый исследовательский коллектив использует собственную модель ИНС, которые слабо объединя-

ются для получения совокупного эффекта с другими CNN. Приведенные в настоящем обзоре примеры решения схожих задач (например, при неинвазивной оценке FFR) разными авторами могли бы быть объединены в совокупную систему нейросетевого анализа с повышением точности работы. Однако в реальной практике такого не происходит, возможно, вследствие несовместимости входных данных, структуры нейросетей. Перспектива объединения разнонаправленных подходов к определению того или иного объекта на медицинских изображениях, косвенных и прямых маркеров того или иного заболевания, т.е. разработка комплексного подхода работы нейросетей может значительно повысить результаты (чувствительность и специфичность) их применения.

И, наконец, несмотря на развитие аппаратной части (вычислительных мощностей), обработка изображений, в особенности снимков высокой детализации, сталкивается с проблемой производительности. Основные вычисления – подбор весовых коэффициентов на стадии обучения CNN – происходят на графических ядрах высокопроизводительных видеокарт (GPU). Это один из самых быстрых способов по сравнению с обучением на центральном процессоре. Однако сам анализ изображений, прежде всего, возможность реал-тайм анализа (трекинга, сегментации) – осуществляется на операторских местах, часто не обладающих достаточной производительностью. Развитие облачных вычислений в сочетании с алгоритмами оптимизации работы CNN должны существенно упростить практическое внедрение таких систем за счет снижения требований к мощности конечного персонального компьютера.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последние несколько лет ИНС проникли во многие сферы нашей жизни – от развлекательных (например, приложения для обработки фото в смартфонах) до систем проектирования инженерных решений (например, генеративные технологии). Лавинообразное распространение методов машинного обучения в повседневной жизни обусловлено ростом вычислительных мощностей как в стационарных решениях, так и в носимых устройствах. Медицина не стала исключением, ИНС проявили себя в широком спектре задач, в том числе и в сфере обработки графических данных. Несмотря на все достижения исследователей в этой области, развитие ИНС в данной сфере происходит медленно по ряду причин, часть из которых описаны выше. В этом кратком обзоре мы показали возможные сферы применения сверточных нейронных сетей в области кардиологии и кардиохи-

рургии. Не отрицая существующие проблемы, CNN в будущем могут стать верным помощником для широкого спектра врачей и исследователей.

Главной проблемой распространения CNN в здравоохранении является наличие большого объема аннотированных данных. Таким образом, вопрос остается открытым: сможем ли мы набрать достаточный объем данных для обучения ИНС? Недавние исследования показали, что чем больше данных, тем лучше результат, однако еще не известно, как могут быть использованы большие данные (big data).

На данный момент приведенные исследования показали, что методы, основанные на глубоком обучении, показывают себя с положительной стороны, но из-за уникальности данных для конкретного случая исследователи должны искать более сложные методы глубокого обучения, которые позволяют более эффективно обрабатывать сложные медицинские данные. В заключение можно отметить, что перспективы развития ИНС в системе здравоохранения не имеют ограничений по области применения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Shen D., Wu G., Suk H.-I. Deep Learning in Medical Image Analysis. *Annu. Rev. Biomed. Eng.* 2017; 19: 221–248. DOI: 10.1146/annurev-bioeng-071516-044442.
2. Smith B.J., Adhami R.R. Medical imaging. *IEEE Potentials*. 2000; 17 (5): 9–12. DOI: 10.1109/45.730965.
3. Bai W., Sinclair M., Tarroni G., Oktay O., Rajchl M., Vaillant G. et al. Automated cardiovascular magnetic resonance image analysis with fully convolutional networks 08 Information and Computing Sciences 0801 Artificial Intelligence and Image Processing. *J Cardiovasc. Magn. Reson.* 2018; 20 (1): 65. DOI: 10.1186/s12968-018-0471-x.
4. Caterini A.L., Chang D.E. Recurrent neural networks. *Springer Briefs Comput. Sci.* 2018; 59–79.
5. Nie D., Wang L., Gao Y., Sken D. Fully convolutional networks for multi-modality isointense infant brain image segmentation. *Proc. – Int. Symp. Biomed. Imaging*. 2016; 2016: 1342–1345. DOI: 10.1109/ISBI.2016.7493515.
6. Thaha M.M., Kumar K.P.M., Murugan B.S., Dhanasekaran S., Vijayakar P., Selvi A.S. Brain tumor segmentation using convolutional neural networks in MRI images. *J. Med. Syst.* 2019; 43 (9): 1240–1251. DOI: 10.1007/s10916-019-1416-0.
7. Suk H.I., Lee S.W., Shen D. Latent feature representation with stacked auto-encoder for AD/MCI diagnosis. *Brain Struct. Funct.* 2015; 220 (2): 841–859. DOI: 10.1007/s00429-013-0687-3.
8. Suk H.-I., Shen D. Deep learning in diagnosis of brain disorders. *Recent. Prog. Brain Cogn. Eng.* Springer. 2015; 203–213. DOI: 10.1007/978-94-017-7239-6_14.
9. Ronneberger O., Fischer P., Brox T. U-net: Convolutional networks for biomedical image segmentation. *Lect. Notes Comput. Sci. (including Subser. Lect. Notes Artif. Intell. Lect. Notes Bioinformatics)*. 2015; 9351: 234–241.
10. Milletari F., Navab N., Ahmadi S.A. V-Net: Fully convolutional neural networks for volumetric medical image seg-

- mentation. *Proc. – 2016 4th Int. Conf. 3D Vision, 3DV 2016. IEEE.* 2016; 565–571.
11. Szegedy C., Toshev A., Erhan D. Deep Neural Networks for object detection. *Adv. Neural Inf. Process. Syst.* 2013; 2553–2561.
 12. Taigman Y., Yang M., Ranzato M., Wolf L. DeepFace: Closing the gap to human-level performance in face verification. *Proc. IEEE Comput. Soc. Conf. Comput. Vis. Pattern Recognit.* 2018; 1701–1708. DOI: 10.1109/CVPR.2014.220.
 13. Silver D., Huang A., Maddison C.J., Guez A., Sifre L., van den Driessche G. et al. Mastering the game of Go with deep neural networks and tree search. *Nature.* 2016; 529 (7587): 484–489. DOI: 10.1038/nature16961.
 14. Razzak M.I., Naz S., Zaib A. Deep learning for medical image processing: Overview, challenges and the future. *Lect. Notes Comput. Vis. Biomech.* 2018; 26: 323–350.
 15. Smistad E., Falch T.L., Bozorgi M., Elster A.C., Lindseth F. Medical image segmentation on GPUs - A comprehensive review. *Med. Image Anal.* 2015; 20 (1): 1–18. DOI: 10.1016/j.media.2014.10.012.
 16. Zhou T., Ruan S., Canu S. A review: Deep learning for medical image segmentation using multi-modality fusion. *Array.* 2019; 3–4: 100004. DOI: 10.1016/j.array.2019.100004.
 17. Russakovsky O., Deng J., Su H., Krause J., Satheesh S., Ma S., Huang Z., Karpathy A., Khosla A., Bernstein M., Berg A.C., Fei-Fei L. ImageNet large scale visual recognition challenge. *Int. J. Comput. Vis.* 2015; 115 (3): 211–252. DOI: 10.1007/s11263-015-0816-y.
 18. Moeskops P., Wolterink J.M., van der Velden B.H., Gilhuijs K.G., Leiner T., Viergever M.A., Išgum I. Deep learning for multi-task medical image segmentation in multiple modalities. *Lect. Notes Comput. Sci. (including Subser. Lect. Notes Artif. Intell. Lect. Notes Bioinformatics).* 2016; 9901 LNCS: 478–486. DOI: 10.1007/978-3-319-46723-8_55.
 19. Baumgartner C.F., Koch L.M., Pollefeys M., Konukoglu E. An exploration of 2D and 3D deep learning techniques for cardiac MR image segmentation. *Lect. Notes Comput. Sci. (including Subser. Lect. Notes Artif. Intell. Lect. Notes Bioinformatics).* 2018; 10663 LNCS: 111–119. DOI: 10.1007/978-3-319-75541-0_12.
 20. Pesapane F., Codari M., Sardanelli F. Artificial intelligence in medical imaging: threat or opportunity? Radiologists again at the forefront of innovation in medicine. *Eur. Radiol. Exp.* 2018; 2 (1): 35. DOI: 10.1186/s41747-018-0061-6.
 21. Брюхомицкий Ю.А. Нейросетевые модели для систем информационной безопасности. Таганрог: ТПТУ, 2005: 160.
 22. Kim M., Yun J., Cho Y., Shin K., Jang R., Bae H., Kim N. Deep learning in medical imaging. *Neurospine.* 2019; 16 (4): 657–668. DOI: 10.14245/ns.1938396.198.
 23. Krittanawong C., Tunhasirwet A., Zhang H.J., Wang Z., Aydar M., Kitai T. Deep learning with unsupervised feature in echocardiographic imaging. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017; 69 (16): 2100–2101. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.12.047.
 24. Zhao Y., Xia X., Togneri R. Applications of deep learning to audio generation. *IEEE Circuits Syst. Mag.* 2019; 19 (4): 19–38. DOI: 10.1109/MCAS.2019.2945210.
 25. LeCun Y., Bengio Y., Hinton G. Deep learning. *Nature.* 2015; 521 (7553): 436–444. DOI: 10.1038/nature14539.
 26. Gupta A., Ayhan M.S., Maida A.S. Natural image bases to represent neuroimaging data. *30th Int. Conf. Mach. Learn. ICML 2013.* 2013; 2024–2031.
 27. Brosch T., Tam R. Initiative for the Alzheimers Disease Neuroimaging. *Manifold Learn brain MRIs by Deep Learning Med. Image Comput. Assist. Interv.* 2013; 16 (2): 633–640. DOI: 10.1007/978-3-642-40763-5_78.
 28. Yu L., Guo Y., Wang Y., Yu J., Chen P. Segmentation of fetal left ventricle in echocardiographic sequences based on dynamic convolutional neural networks. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 2017; 64 (8): 1886–1895. DOI: 10.1109/TBME.2016.2628401.
 29. Xue W., Brahm G., Pandey S., Leung S., Li S. Full left ventricle quantification via deep multitask relationships learning. *Med. Image Anal.* 2018; 43: 54–65. DOI: 10.1016/j.media.2017.09.005.
 30. Xue W., Lum A., Mercado A., Landis M., Warrington J., Li S. Full quantification of left ventricle via deep multitask learning network respecting intra- and inter-task relatedness. *Lect. Notes Comput. Sci. (including Subser. Lect. Notes Artif. Intell. Lect. Notes Bioinformatics).* 2017; 10435 LNCS: 276–284. DOI: 10.1007/978-3-319-66179-7_32.
 31. Dormer J.D., Fei B., Halicek M., Ma L., Reilly C.M., Schreibmann E. Heart chamber segmentation from CT using convolutional neural networks. *Med. Imaging 2018 Biomed. Appl. Mol. Struct. Funct. Imaging, vol. 10578. International Society for Optics and Photonics.* 2018; 100. DOI: 10.1117/12.2293554.
 32. Tan L.K., McLaughlin R.A., Lim E., Abdul Aziz Y.F., Liew Y.M. Fully automated segmentation of the left ventricle in cine cardiac MRI using neural network regression. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2018; 48 (1): 140–152. DOI: 10.1002/jmri.25932.
 33. Wang D., Zhang R., Zhu J., Teng Z., Huang Y., Spiga F., Du M.H.-F., Gillard J.H., Lu Q., Liò P. Neural network fusion: a novel CT-MR aortic aneurysm image segmentation method. *Med. Imaging 2018 Image Process.* 2018; 10574: 75. DOI: 10.1117/12.2293371.
 34. Graffy P.M., Liu J., Pickhardt P.J., Burns J.E., Yao J., Summers R.M. Deep learning-based muscle segmentation and quantification at abdominal CT: Application to a longitudinal adult screening cohort for sarcopenia assessment. *Br. J. Radiol.* 2019; 92 (1100): 2921–2928. DOI: 10.1259/bjr.20190327.
 35. He K., Gkioxari G., Dollár P., Girshick R. Mask r-cnn. *Proc. IEEE. Int. Conf. Comput. Vis.* 2017; 2961–2969. DOI: 10.1109/ICCV.2017.322.
 36. Pickhardt P.J. Imaging and screening for colorectal cancer with CT colonography. *Radiol. Clin. North Am.* 2017; 55 (6): 1183–1196. DOI: 10.1016/j.rcl.2017.06.009.
 37. Neves P.O., Andrade J., Monção H. Escore de cálcio coronariano: Estado atual. *Radiol Bras.* 2017; 50 (3): 182–189. DOI: 10.1590/0100-3984.2015.0235.
 38. Segal B.L. The pathology of coronary heart disease. *Can. Med. Assoc. J.* 1962; 87 (26): 1387–1390.
 39. Van der Wal A.C. Coronary artery pathology. *Heart.* 2007; 93 (11): 1484–1489. DOI: 10.1136/hrt.2004.038364.
 40. Nasr-Esfahani E., Samavi S., Karimi N., Soroushmehr S.R., Ward K., Jafari M.H., Felfeliyan B., Nallamothu B., Najarian K. Vessel extraction in X-ray angiograms using deep learning.

- Proc. Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* 2016; 2016: 643–646. DOI: 10.1109/EMBC.2016.7590784.
41. Wolterink J.M., Hamersvelt R.W., Viergever M.A., Leiner T., Išgum I. Coronary artery centerline extraction in cardiac CT angiography using a CNN-based orientation classifier. *Med. Image Anal.* 2019; 51: 46–60. DOI: 10.1016/j.media.2018.10.005.
 42. Yong Y.L., Tan L.K., McLaughlin R.A., Chee K.H., Liew Y.M. Linear-regression convolutional neural network for fully automated coronary lumen segmentation in intravascular optical coherence tomography. *J. Biomed. Opt.* 2017; 22 (12): 1–9. DOI: 10.1117/1.jbo.22.12.126005.
 43. Dice L.R. Measures of the amount of ecologic association between species. *Ecology.* 1945; 26 (3): 297–302. DOI: 10.2307/1932409.
 44. Zou K.H., Warfield S.K., Bharatha A., Tempany C.M.C., Kaus M.R., Haker S.J., Wells W.M., Jolesz F.A., Kikinis R. Statistical validation of image segmentation quality based on a spatial overlap index. *Acad. Radiol.* 2004; 11 (2): 178–189. DOI: 10.1016/S1076-6332(03)00671-8.
 45. Pijls N.H., De Bruyne B., Peels K., van der Voort P.H., Bonnier H.J.R.M., Bartunek J., Koolen J.J. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334 (26): 1703–1708. DOI: 10.1056/NEJM199606273342604.
 46. Stegehuis V.E., Wijntjens G.W., Piek J.J., van de Hoef T.P. Fractional flow reserve or coronary flow reserve for the assessment of myocardial perfusion: Implications of FFR as an imperfect reference standard for myocardial ischemia. *Curr. Cardiol. Rep.* 2018; 20 (9): 77. DOI: 10.1007/s11886-018-1017-4.
 47. Zreik M., Lessmann N., van Hamersvelt R.W., Wolterink J.M., Voskuil M., Viergever M.A., Leiner T., Išgum I. Deep learning analysis of the myocardium in coronary CT angiography for identification of patients with functionally significant coronary artery stenosis. *Med. Image Anal.* 2018; 44: 72–85. DOI: 10.1016/j.media.2017.11.008.
 48. Van Hamersvelt R.W., Zreik M., Voskuil M., Viergever M.A., Išgum I., Leiner T. Deep learning analysis of left ventricular myocardium in CT angiographic intermediate-degree coronary stenosis improves the diagnostic accuracy for identification of functionally significant stenosis. *Eur. Radiol.* 2019; 29 (5): 2350–2359. DOI: 10.1007/s00330-018-5822-3.
 49. Itu L., Rapaka S., Passerini T., Georgescu B., Schwemmer C., Schoebinger M., Flohr T., Sharma P., Comaniciu D. A machine-learning approach for computation of fractional flow reserve from coronary computed tomography. *J. Appl. Physiol.* 2016; 121 (1): 42–52. DOI: 10.1152/japplphysiol.00752.2015.
 50. Wang L., Xie X.L., Bian G.B., Hou Z.G., Cheng X.R., Prasong P. Guide-wire detection using region proposal network for X-ray image-guided navigation. *Proc. Int. Jt. Conf. Neural Networks.* 2017; 2017: 3169–3175. DOI: 10.1109/IJCNN.2017.7966251.
 51. Yang H., Shan C., Kolen A.F., de With P.H.N. Catheter localization in 3D ultrasound using voxel-of-interest-based ConvNets for cardiac intervention. *Int. J. Comput. Assist. Radiol. Surg.* 2019; 14 (6): 1069–1077. DOI: 10.1007/s11548-019-01960-y.
 52. Lee H., Mansouri M., Tajmir S., Lev M.H., Do S. A deep-learning system for fully-automated peripherally inserted central catheter (PICC) tip detection. *J. Digit. Imaging.* 2018; 31 (4): 393–402. DOI: 10.1007/s10278-017-0025-z.
 53. Shelhamer E., Long J., Darrell T. Fully convolutional networks for semantic segmentation. *IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell.* 2017; 39 (4): 640–651. DOI: 10.1109/TPAMI.2016.2572683.

Сведения об авторах

Онищенко Павел Сергеевич, мл. науч. сотрудник, НИИ КПССЗ, г. Кемерово; аспирант, лаборатория новых биоматериалов, ИВТ СО РАН, г. Новосибирск. ORCID 0000-0003-2404-2873.

Клышников Кирилл Юрьевич, науч. сотрудник, лаборатория новых биоматериалов, ИВТ СО РАН, г. Новосибирск. ORCID 0000-0003-3211-1250.

Овчаренко Евгений Андреевич, канд. техн. наук, зав. лабораторией новых биоматериалов, ИВТ СО РАН, г. Новосибирск. ORCID 0000-0001-7477-3979.

(✉) **Онищенко Павел Сергеевич**, e-mail: onis.pavel@gmail.com

Поступила в редакцию 14.07.2020

Подписана в печать 28.12.2020



УДК 616.132-007.271-007.21-06:616.12-008.331.1]-055.2-053.81

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-205-210>

Клинический случай симптоматической артериальной гипертензии у молодой женщины с коарктацией аорты

Манукян М.А., Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Саушкин В.В., Рябова Т.Р.

*Научно-исследовательский институт (НИИ) кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук
Россия, 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а*

РЕЗЮМЕ

Представлен случай диагностики и лечения коарктации аорты у женщины в возрасте 20 лет, ранее наблюдавшейся с диагнозом «артериальная гипертензия» (АГ). Приведенный клинический пример демонстрирует важность качественного обследования молодых больных с АГ, включающего тонометрию на нижних конечностях и трансторакальную эхокардиографию. Особенности данного клинического случая являются более редкий, изолированный тип коарктации аорты и высокая физическая тренированность пациентки, что снижало настороженность врачей в отношении этой аномалии. После хирургической коррекции порока достигнуто существенное снижение артериального давления, однако в дальнейшем такие пациенты нуждаются в длительном наблюдении с целью возможного выявления таких осложнений, как аневризмы, рестенозы и резидуальные стенозы.

Ключевые слова: коарктация аорты, вторичная артериальная гипертензия, заболевания аорты.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Для цитирования: Манукян М.А., Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Саушкин В.В., Рябова Т.Р. Клинический случай симптоматической артериальной гипертензии у молодой женщины с коарктацией аорты. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (4): 205–210. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-205-210>.

A clinical case of secondary hypertension in a young woman with coarctation of the aorta

Manukyan M.A., Falkovskaya A.Yu., Mordovin V.F., Saushkin V.V., Ryabova T.R.

*Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMCC), Russian Academy of Sciences
111a, Kievskaya Str., Tomsk, 634012, Russian Federation*

ABSTRACT

The article presents a case of diagnosis and treatment of coarctation of the aorta in a 20-year-old woman, who previously received follow-up care with the diagnosis of hypertension. This case demonstrates the importance of qualitative examination of young patients with hypertension, including tonometry in the lower extremities and

✉ Манукян Мушег Айкович, e-mail: manukyan.musheg@yandex.ru

transthoracic echocardiography. The peculiarities of this clinical case encompass a rarer, isolated type of coarctation of the aorta and high physical fitness of the patient, which reduced doctors' alertness regarding this anomaly. After surgical correction, a significant decrease in the blood pressure was achieved; however, such patients need long-term follow-up in order to detect complications, such as aneurysms, restenosis, or residual stenosis.

Key words: coarctation of the aorta, secondary hypertension, aortic diseases.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

For citation: Manukyan M.A., Falkovskaya A.Yu., Mordovin V.F., Saushkin V.V., Ryabova T.R. A clinical case of secondary hypertension in a young woman with coarctation of the aorta. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (4): 205–210. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-205-210>.

ВВЕДЕНИЕ

Коарктация аорты (КоА) представляет собой относительно редкую аномалию, на долю которой приходится 5–8% всех врожденных пороков сердца, а ее распространенность составляет 2,5–4 случая на 10 тыс. живорожденных, с преобладанием лиц мужского пола (соотношение 2 : 1) [1]. Несмотря на традиционное разделение по отношению к артериальному потоку на преддуктальную (инфантильный тип) и постдуктальную (взрослый тип), по сути, врожденная КоА является перидуктальной, а возраст проявления зависит от степени сужения аорты и ассоциации с другими пороками [2]. Единого мнения об этиопатогенезе КоА в настоящее время нет, наиболее распространены теория аномальной генетической мутации [3], теория потока (A. Rudolf, 1972) и теория петли (J. Skoda, 1855). Следует признать, что в большинстве случаев (до 83%) КоА сочетается с различными врожденными пороками, чаще всего – с бicuspidальным аортальным клапаном (до 60%) и наследственными заболеваниями, такими как синдром Шерешевского – Тернера, и другими аномалиями [3]. В прошлом КоА рассматривалась как локальное анатомическое сужение, а в настоящее время считается диффузной аортопатией [4].

Гемодинамическая сущность КоА заключается в снижении кровоснабжения нижней части тела. При этом гипоперфузия почек активирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, что приводит к стойкой артериальной гипертензии (АГ) верхней части тела, развитию гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), расширению пред- и постстенотических участков аорты, а также формированию коллатерального кровообращения за счет анастомоза межреберных, внутренних маммарных и лопаточных артерий [5].

Проксимальная гипертензия повышает риск развития аневризм в церебральных артериях [6] и

грудной аорте, а также раннего коронарного атеросклероза. В зависимости от степени сужения аорты и компенсаторных возможностей клиническая картина может варьировать от критически выраженной сердечной недостаточности у новорожденного до бессимптомной гипертонической болезни у взрослых [7]. Основными проявлениями КоА являются систолическая гипертензия верхней половины тела и гипотензия нижней части тела, с градиентом артериального давления (АД) между верхними и нижними конечностями >20 мм рт. ст. При естественном течении заболевания средняя продолжительность жизни больных, по данным M. Campbell, составляет около 34 лет, а основными причинами смерти по результатам выполненных им 304 вскрытий были застойная сердечная недостаточность (25,5%), разрыв аорты (21%), бактериальный эндокардит (18%) и внутричерепное кровоизлияние (11,5%) [8]. Вместе с тем проведение оперативной коррекции порока позволяет кардинально изменить судьбу пациентов [9–11].

Поскольку КоА в большинстве случаев хорошо диагностируется в детском возрасте, она относится к редким причинам артериальной гипертензии у взрослых, у которых ее отличительной особенностью служит резистентность к фармакотерапии. Проведение трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) позволяет верифицировать диагноз КоА, а компьютерная или магнитно-резонансная томография служат инструментами выбора индивидуальной тактики лечения, выявления осложнений порока и самого вмешательства.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Р., 20 лет, 1999 г. р., поступила в отделение артериальных гипертензий НИИ кардиологии Томского НИМЦ 13.04.2020 с жалобами на: 1) стабильное повышение АД до 160–170/80–90 мм рт. ст.,

с эпизодами подъемов до 220/120 мм рт. ст., сопровождающееся выраженной головной болью в затылочной области, головокружением и общей слабостью; 2) одышку, дискомфорт в левой половине грудной клетки при ускоренной ходьбе на расстояние до 300 м; 3) слабость в ногах при длительной ходьбе.

Из анамнеза известно, что пациентка с детства активно занималась спортом (баскетбол, биатлон) и впервые повышение АД до 160/100 мм рт. ст. было зарегистрировано в возрасте 16 лет (2015 г.) во время медосмотра. В связи с хорошим самочувствием до 2018 г. больная к врачам не обращалась, антигипертензивные препараты не принимала. В январе 2018 г. впервые появились слабость в ногах, головная боль и головокружение при подъемах АД до 220/120 мм рт. ст. При обследовании в районной больнице по месту жительства вазоренальная и эндокринная гипертензия были исключены, с целью коррекции АГ были назначены ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, бета-блокаторы, диуретики. По причине недостижения целевых значений АД в апреле 2020 г. больная была направлена в НИИ кардиологии (г. Томск) для дальнейшего обследования и лечения. Дополнительно известно, что пациентка родилась вторым ребенком в семье, беременность матери протекала без особенностей. Менструации с 14 лет, регулярные. Наличие хронических заболеваний, вредных привычек, отягощенной наследственности

по сердечно-сосудистым заболеваниям и порокам развития отрицает.

При объективном осмотре: общее состояние удовлетворительное, сознание ясное, телосложение правильное. Индекс массы тела 27,1 кг/м². Левая граница относительной тупости сердца по срединно-ключичной линии. Тоны сердца ясные, ритмичные, акцент II тона над аортой, частота сердечных сокращений 76 в минуту. Грубый систолический шум в точке Боткина, проводящийся на сосуды шеи. АД на руках: слева – 203/115 мм рт. ст., справа – 206/115 мм рт. ст.; АД на ногах: справа и слева – 140/90 мм рт. ст. По остальным органам и системам – без клинически значимых отклонений. По данным лабораторных тестов значимых отклонений не выявлено. На ЭКГ – voltaжные признаки гипертрофии левого желудочка (R в $aVL + S$ в $V3 = 26$ мм). Согласно ЭхоКГ, фракция выброса 67%, полости сердца нормальных размеров, концентрическая гипертрофия ЛЖ (масса миокарда ЛЖ 204 г, индекс массы миокарда ЛЖ 114 г/м²), клапаны без выраженных структурных изменений, аортальная регургитация до 1-й степени, остальные функционируют нормально. Систолическое давление в правом желудочке – в норме. Межкамерных шунтов не выявлено. В месте перехода дуги в нисходящий отдел документирована КоА с градиентом 80/32 мм рт. ст. (рис. 1, 2).

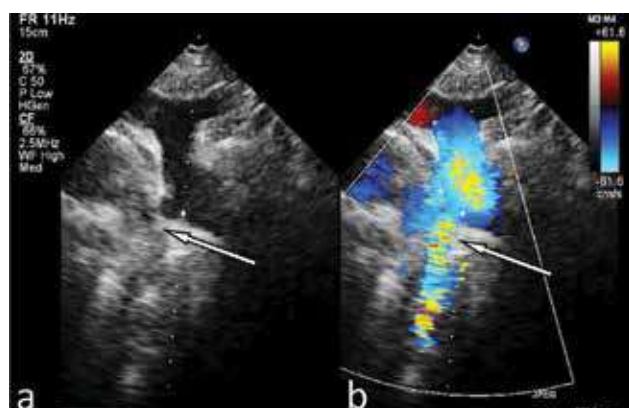


Рис. 1. Пациентка Р., 20 лет: трансторакальная ЭхоКГ. Супрастернальная позиция по длинной оси: а – В-режим; б – цветовой доплер; белой стрелкой указано место стеноза

В брюшном отделе аорты кровотоки постстенотического. Согласно результатам УЗИ почечных артерий, артерии проходимы, кровотоки симметричные, постстенотического типа на всем протяжении.

По данным мультиспиральной компьютерной томографии-аортографии, представленным на рис. 3 и 4, подтверждены КТ-признаки коарктации аорты в

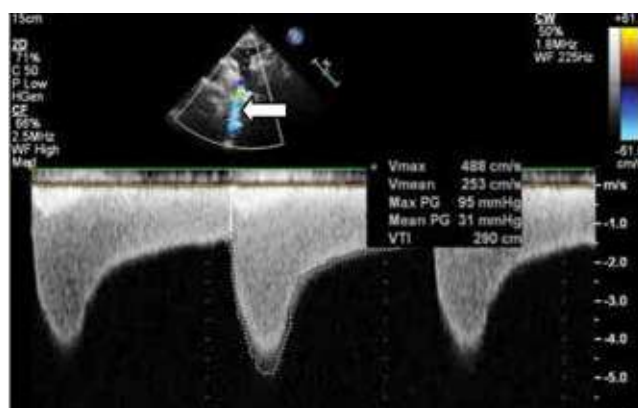


Рис. 2. Пациентка Р., 20 лет: супрастенальная позиция по длинной оси. Непрерывно-волновой доплер; стрелкой показан стенотический поток в месте сужения

типичном месте, а также коллатеральный кровоток по расширенным межреберным и маммарным артериям.

На основании комплексного клинко-инструментального обследования был выставлен диагноз «врожденный порок сердца». Коарктация аорты в области перехода дуги в нисходящий отдел, градиент 80/32 мм рт. ст. Симптоматическая артериальная

гипертензия. Гипертрофия левого желудочка. Риск 4. Через 1 нед после поступления в стационар была выполнена операция резекции коарктации аорты, протезирования дуги и нисходящей аорты протезом Gore-Tex 20 мм, пересечения аорто-легочной связки. Послеоперационный период протекал без осложнений, пациентка выписалась через 10 сут после вмешательства с рекомендациями постоянного прие-

ма метопролола 100 мг 2 раза/сут, торасемида 5 мг 1 раз/сут. Весь период госпитализации, включая оперативное вмешательство, занял 17 сут. Через 3 мес после выписки из стационара АД стабилизировалось на уровне 130/80 мм рт. ст., прием торасемида был отменен в связи с чрезмерным снижением АД. С учетом тахисистолии для дальнейшего лечения предпочтение было отдано бета-блокатору.

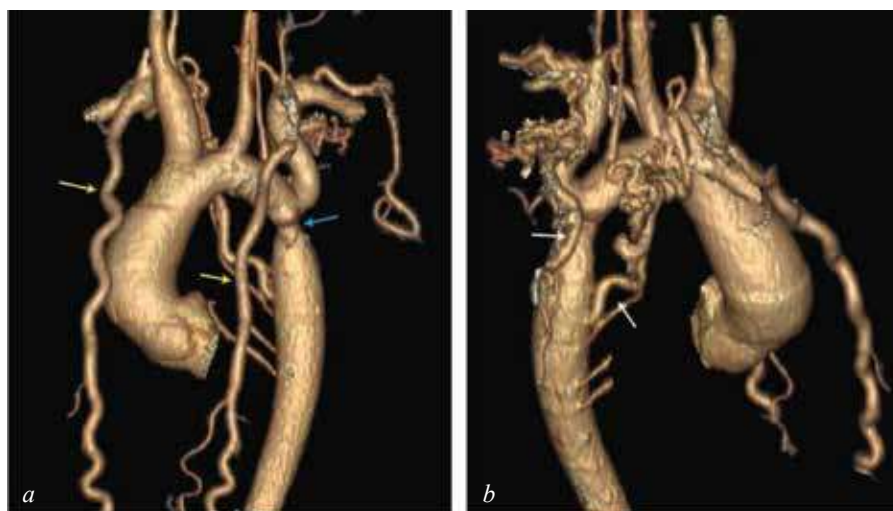


Рис. 3. Пациентка Р., 20 лет: 3D-реконструкции аорты в передней левой косой проекции (а) и в задней правой косой проекции (b). Синей стрелкой показана коарктация аорты; от нисходящей аорты отходят расширенные извитые межреберные артерии (белые стрелки); от подключичных артерий – расширенные маммарные артерии (желтые стрелки)

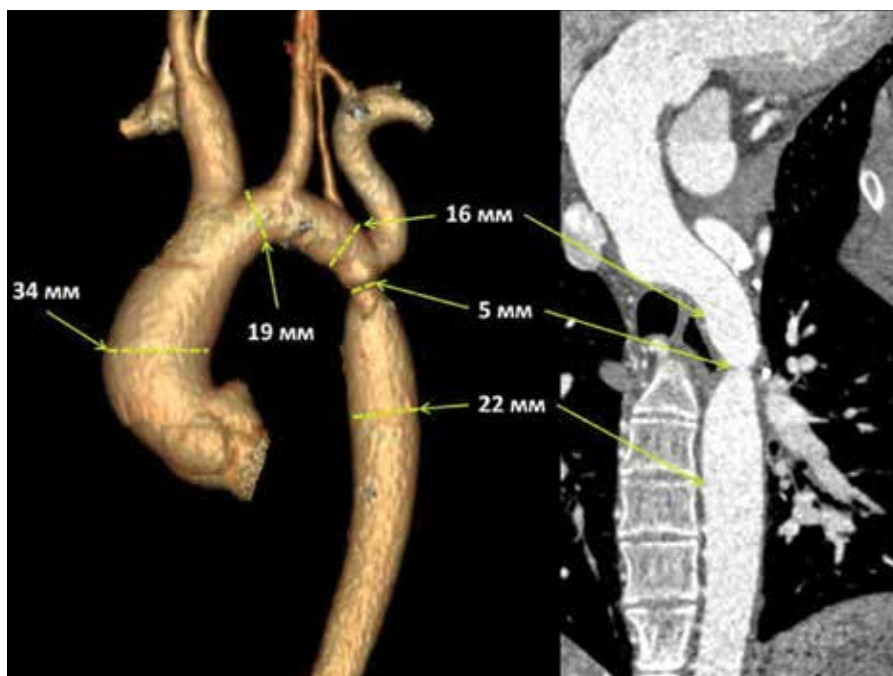


Рис. 4. Пациентка Р., 20 лет: 3D-реконструкция (слева) и криволинейная реконструкция грудной аорты с коарктацией аорты (справа). Выраженное сужение аорты определяется дистальнее отхождения устья левой подключичной артерии. Стенозирование просвета составляет 70%. Дистальнее сужения определяется постстенотическое расширение аорты. Корень и восходящий отдел грудной аорты дилатированы. Левая позвоночная артерия отходит от дуги аорты, ее устье расположено проксимальнее устья левой подключичной артерии

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Особенностями данного клинического случая являются более редкий, изолированный тип коарктации аорты, бессимптомное течение порока до 16 лет и высокая физическая тренированность пациентки, что дезориентировало врачей первичного звена во время обследования, в том числе после манифестации АГ. Тем не менее с учетом характерных жалоб и аускультативной картины тонометрия на нижних конечностях смогла бы существенно облегчить постановку диагноза. Направление больной на трансторакальную ЭхоКГ с обязательным осмотром аорты из супрастернального доступа с использованием цветного доплеровского картирования кровотока и непрерывно-волновой доплерографии, а также исследование кровотока в брюшном отделе аорты позволили бы своевременно диагностировать данный вид патологии.

Представляется достаточно показательным, что в данном случае диагностика и коррекция порока в условиях специализированного кардиологического центра заняли менее 3 нед. Однако, несмотря на успешное вмешательство, пациенты с коарктацией аорты нуждаются в длительном наблюдении с целью контроля артериального давления, исключения развития поздних аневризм, обусловленных длительным воздействием на сосудистую стенку повышенного гемодинамического давления, а также выявления возможных отдаленных послеоперационных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

- Hoffman J.I., Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002; 39 (12): 1890–1900. DOI: 10.1016/s0735-1097(02)01886-7.
- Fox E.B., Latham G.J., Ross F.J., Joffe D. Perioperative and Anesthetic Management of Coarctation of the Aorta. *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2019; 23 (2): 212–224. DOI: 10.1177/1089253218821953.
- Teo L.L.S., Cannell T., Babu-Narayan S. V., Hughes M., Mohiaddin R.H. Prevalence of associated cardiovascular abnormalities in 500 patients with aortic coarctation referred for cardiovascular magnetic resonance imaging to a tertiary center. *Pediatric Cardiology*. 2011; 32 (8): 1120–1127. DOI: 10.1007/s00246-011-9981-0.
- Kim Y.Y., Andrade L., Cook S.C. Aortic coarctation. *Cardiology Clinics*. 2020; 38 (3): 337–351. DOI: 10.1016/j.ccl.2020.04.003.
- Agasthi P., Pujari S.H., Tseng A., Graziano J.N., Marcotte F., Majdalany D., Mookadam F., Hagler D.J., Arsanjani R. Management of adults with coarctation of aorta. *World Journal of Cardiology*. 2020; 12 (5): 167–191. DOI: 10.4330/wjc.v12.i5.167.
- Donti A., Spinardi L., Brighenti M., Faccioli L., Leoni C., Fabi M., Trossello M.P., Gargiulo G.D., Bonvicini M. Frequency of intracranial aneurysms determined by magnetic resonance angiography in children (mean age 16) having operative or endovascular treatment of coarctation of the aorta (mean age 3). *The American Journal of Cardiology*. 2015; 116 (4): 630–633. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.05.030.
- Ganigara M., Doshi A., Naimi I., Mahadevaiah G. P., Buddhé S., Chikkabyrappa S.M. Preoperative Physiology, Imaging, and Management of Coarctation of Aorta in Children. *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2019; 23 (4): 379–386. DOI: 10.1177/1089253219873004.
- Torok R.D., Campbell M.J., Fleming G.A., Hill K.D. Coarctation of the aorta: Management from infancy to adulthood. *World Journal of Cardiology*. 2015; 7 (11): 765–775. DOI: 10.4330/wjc.v7.i11.765.
- Абугтов С.А., Аверина Т.Б., Аксельрот Б.А., Акчурин Р.С., Алекаян Б.Г., Аракелян В.С. Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний аорты (2017). *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2018; 1: 5–67.
- Козлов Б.Н., Панфилов Д.С., Саушкин В.В., Кузнецов М.С., Насрашвили Г.Г., Шипулин В.М. Реконструктивная хирургия перерыва дуги аорты у взрослых. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2016; (5): 13–16. DOI: 10.17116/hirurgia2016513-16.
- Ильинов В.Н., Кривошеков Е.В., Шипулин В.М. Хирургическое лечение коарктации аорты в сочетании с гипоплазией дуги. *Сибирский медицинский журнал*. 2014; 29 (3): 80–86.

Благодарности

Авторы статьи выражают благодарность врачу отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии Томского НИМЦ, канд. мед. наук Е.В. Цымбалюк и д-ру мед. наук, зав. отделением сердечно-сосудистой хирургии НИИ кардиологии Томского НИМЦ, кардиохирургу Е.В. Кривошекову за помощь в подготовке клинического материала.

Вклад авторов

Манукян М.А. написал первую версию рукописи, подготовил ее для публикации. Фальковская А.Ю. инициировала написание статьи, участвовала в разработке общей концепции статьи, провела проверку критически важного интеллектуального содержания.

ния. Мордовин В.Ф. оказывал консультативную помощь, провел проверку критически важного интеллектуального содержания. Саушкин В.В. – провел МСКТ-аортографию, оформил иллюстрации для рукописи, оказывал консультативную помощь, провел проверку критически важного интеллектуального содержания. Рябова Т.Р. – провела ультразвуковое исследование, оформила иллюстрации для рукописи, провела проверку критически важного интеллектуального содержания.

Сведения об авторах

Манукян Мушег Айкович, аспирант, отделение артериальных гипертензий, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0003-3577-1895.

Фальковская Алла Юрьевна, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, и.о. руководителя отделения артериальных гипертензий, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0002-5638-3034.

Мордовин Виктор Фёдорович, д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник, отделение артериальных гипертензий, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0002-2238-4573.

Рябова Тамара Ростиславовна, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, отделение функциональной и лабораторной диагностики, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0001-8573-5695.

Саушкин Виктор Вячеславович, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория радионуклидных методов исследования, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0001-5564-3802.

(✉) **Манукян Мушег Айкович**, e-mail: manukyan.musheg@yandex.ru

Поступила в редакцию 18.08.2020

Подписана в печать 28.12.2020

Влияние экстрапирамидных антипсихотик-индуцированных нарушений на комплаенс пациента с шизофренией (клинический случай)

Рахим Е.Г.¹, Корнетова Е.Г.^{1,2}, Гончарова А.А.¹, Корнетов А.Н.², Семке А.В.¹

¹ Научно-исследовательский институт (НИИ) психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук
634014, г. Томск, ул. Алеутская, 4

² Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
634050, г. Томск, Московский тракт, 2

РЕЗЮМЕ

Экстрапирамидные нарушения являются частыми нежелательными явлениями терапии антипсихотиками. Однако с учетом широкого круга и сложностей дифференциальной диагностики часто не распознается их конкретный клинический вариант и не проводится своевременное вмешательство, что приводит к выраженным страданиям пациента. Это влияет на качество жизни больных с шизофренией и приводит к отказу от приема терапии, что усугубляет течение заболевания. В статье представлен клинический случай 33-летнего пациента психиатрического стационара с шизофренией, сочетанной с такими редкими, но тяжелыми экстрапирамидными нарушениями, как тардивная дискинезия и тардивная дистония, индуцированными приемом антипсихотиков.

Диагностика проводилась в соответствии с критериями Международной классификации болезней десятого пересмотра (МКБ-10). Выраженность клинических проявлений оценивалась с помощью Шкалы позитивных и негативных симптомов (PANSS), Шкалы патологических непреднамеренных движений (AIMS), Шкалы оценки акатизии Барнса (BARS). Проведена оценка комплаенса с помощью Метода прогнозирования медикаментозного комплаенса в психиатрии. Представлена развернутая дифференциальная диагностика тардивной дискинезии и поздней дистонии с акатизией и болезнью Гентингтона. Описана мотивированная врачебная тактика и положительная клиническая динамика с повышением комплаенса.

Ключевые слова: тардивная дискинезия, тардивная дистония, шизофрения, комплаенс, акатизия.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-315-90010.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено этическим комитетом НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ (протокол № 103 от 23.10.2017).

Для цитирования: Рахим Е.Г., Корнетова Е.Г., Гончарова А.А., Корнетов А.Н., Семке А.В. Влияние экстрапирамидных антипсихотик-индуцированных нарушений на комплаенс пациента с шизофренией (клинический случай). *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (4): 211–217. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-211-217>.

The effect of antipsychotic-induced extrapyramidal disorders on patient's compliance with schizophrenia (a clinical case)

Rahim E.G.¹, Kornetova E.G.^{1,2}, Goncharova A.A.¹, Kornetov A.N.², Semke A.V.¹

¹ Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMС), Russian Academy of Sciences 4, Aleutskaya Str., Tomsk, 634014, Russian Federation

² Siberian State Medical University (SSMU) 2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

ABSTRACT

Extrapyramidal disorders are common adverse events in antipsychotic therapy. However, their diagnosis is difficult due to broad differential diagnosis, and often their specific clinical variant is not recognized, and timely intervention is not performed, which leads to severe patient suffering. This affects the quality of life of patients with schizophrenia and leads to their refusal to receive therapy, which aggravates the course of the disease. The article presents a clinical case of a 33-year-old patient at a psychiatric hospital with schizophrenia combined with such rare severe extrapyramidal disorders as antipsychotic-induced tardive dyskinesia and tardive dystonia.

The diagnosis was carried out in accordance with the criteria of the International Classification of Diseases, Tenth Revision (ICD-10). The intensity of clinical manifestations was assessed using the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), the Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS), and the Barnes Akathisia Rating Scale (BARS). Compliance was assessed using the Method for Measuring Medication Adherence in Psychiatry. Detailed differential diagnosis of tardive dyskinesia and tardive dystonia with akathisia and Huntington's disease was presented. Substantiated treatment strategy and positive clinical dynamics with increased compliance were described.

Key words: tardive dyskinesia, tardive dystonia, schizophrenia, compliance, akathisia.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of funding. The study was funded by the Russian Foundation for Basic Research within the research project No.19-315-90010.

Conformity with the principles of ethics. The research was approved by the Ethics Committee at Mental Health Research Institute, Tomsk NRMС (Protocol No. 103 of 23.10.2017).

For citation: Rahim E.G., Kornetova E.G., Goncharova A.A., Kornetov A.N., Semke A.V. The effect of antipsychotic-induced extrapyramidal disorders on patient's compliance with schizophrenia (a clinical case). *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (4): 211–217. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-211-217>.

ВВЕДЕНИЕ

Несоблюдение пациентами терапии является распространенной проблемой лечения шизофрении, приводящей к рецидивам, регоспитализациям и ухудшению отдаленных исходов [1, 2]. Несоблюдение лечения является одной из причин для перевода пациентов на терапию антипсихотиками пролонгированного действия, которые, в основном, представлены конвенциональными нейролептиками [3]. В среднем доля несоблюдающих терапию лиц среди пациентов с шизофренией составляет 47% [4]. Прекращают посещать психиатра после выписки из стационара 32% больных; а у 31% па-

циентов, продолжающих регулярное наблюдение у психиатра на амбулаторном этапе, выявляются нарушения режима терапии или же полный отказ от нее [5].

В течение первых 18 мес лечения 5% пациентов прекращают его прием полностью [6]. Выявлено около 250 факторов, влияющих на комплаенс [7]. Ключевыми из них являются множественные нежелательные явления антипсихотиков [8], из-за чего около половины пациентов отказываются от приема антипсихотической терапии [9]. Особое место среди специфических двигательных побочных эффектов антипсихотиков занимают tardive (поздние) дискинезия, дистония и акатизия. Они усугубляют

течение шизофрении, являются причиной отказа от лечения и ухудшают качество жизни [10].

Тардивная дискинезия – это стойкое расстройство движений, возникающее через 1–2 года [11] после приема антипсихотиков. Она представляет собой неупорядоченные движения различных областей тела. Специфика движений и область тела, где они возникают, вариативны у разных пациентов и могут меняться с течением времени. Начальные симптомы тардивной дискинезии, как правило, включают повторяющиеся, неконтролируемые, беспорядочные движения губами, языком и мимическими мышцами лица. Могут также присутствовать движения конечностей, головы, шеи и туловища, затрудненное глотание и вынужденные позы тела [12]. Качество жизни больных с тардивной дискинезией снижается до 12,3% относительно пациентов без нее [13], а наличие тардивной дискинезии усложняет лечение шизофрении и увеличивает финансовую нагрузку на семью пациента [14].

Тардивная дистония является экстрапирамидным расстройством, одним из наиболее инвалидирующих вариантов поздней дискинезии; возникает спустя несколько лет от начала антипсихотической терапии и сохраняется после отмены. Менее чем в 20% случаев она возникает в течение 1-го года лечения [15]. Поздняя дистония начинается с мышц лица или шеи. Генерализация дистонии с распространением ее на конечности и туловище наблюдается в небольшом количестве случаев. Самой частой формой поздней дистонии является оромандибулярная. Все это влияет на качество жизни пациентов и приводит к отказу от приема терапии, что усугубляет течение основного заболевания и требует увеличения доз антипсихотиков: происходит формирование патологического круга [15].

Одним из вариантов течения тардивной акатизии является персистирующая акатизия, которая развивается после 3 мес отмены антипсихотической терапии или при добавлении к лечению второго нейролептического препарата [16]. Типичные для акатизии двигательные акты с преимущественной локализацией в нижних конечностях (перемещение с ноги на ногу, ходьба по одной траектории, скрещивание (сведение) или разведение ног) определяются в ее объективный компонент. Субъективный компонент представлен в виде непреодолимой потребности в движении, беспокойством, напряжением. Возникновение поздней акатизии, особенно при нарастании ее выраженности, может ошибочно трактоваться как утяжеление психического состояния, и являться причиной формирования суицидальных тенденций [16]. Своевременная диагностика и коррекция двигатель-

ных нежелательных явлений антипсихотической терапии необходима для улучшения качества жизни, повышения комплаенса и формирования долгих ремиссий [17].

Цель: диагностика и описание влияния таких сочетанных антипсихотик-индуцированных экстрапирамидных расстройств, как тардивная дискинезия и поздняя дистония на комплаенс пациента с шизофренией.

Были использованы клиничко-психопатологический и клиничко-катамнестический методы с анализом медицинской документации пациента, проходящего стационарное лечение в отделении эндогенных расстройств клиник НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. Пациент прошел обследование и лечение согласно национальным клиническим рекомендациям [18]. Шизофрения диагностирована в соответствии с критериями МКБ-10 [19]. Выраженность патопсихологической симптоматики оценивалась по Шкале позитивных и негативных симптомов [20]. Оценка выраженности патологических непреднамеренных движений проведена согласно AIMS [21]. Для диагностики акатизии использована шкала оценки акатизии Барнса (BARS) [22]. Оценка комплаенса проводилась с помощью Метода прогнозирования медикаментозного комплаенса в психиатрии [23].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент А., 33 года, поступил в стационар в январе 2020 г. для коррекции нежелательных явлений антипсихотической терапии.

Из анамнеза. Пациент родился от физиологически протекавших беременности и родов. В раннем развитии от сверстников не отставал. С дошкольного возраста был малообщителен, не мог адаптироваться в коллективе сверстников; часто становился объектом насмешек, физических издевательств в школе, был переведен на индивидуальное обучение. С 13 лет с трудом осмысливал задания, только после нескольких повторений понимал простые указания. Мог не разговаривать несколько дней, долго рассматривал географический атлас, замирая над одной страницей. Впервые был осмотрен врачом-психиатром по рекомендации педагогов, однако полного обследования и лечения не прошел.

В 15 лет появился страх мужчин, отказывался выходить на улицу без сопровождения. Накануне учебного года нанес себе множество порезов бритвой на предплечье и в области шеи. Обращения за врачебной помощью не было. В возрасте 16 лет с трудом окончил 11 классов, после чего отказался продолжать обучение. Пациент изменился в поведении, за-

мирал, сидя на стуле в одной позе, периодами мог быстро ходить по комнате, высоко поднимая ноги, с усилием сжимал руки перед собой, напрягал шею и выдвигал нижнюю челюсть вперед, был угрюм. С суицидальными намерением употребил стандарт зопиклона, после чего был доставлен в реанимационное отделение. Вернувшись домой, узнал о смерти брата; эмоционально не отреагировал на это, молча вышел на улицу и пробежал вокруг дома; с тех пор про брата больше не вспоминал.

Амбулаторно в течение 1 мес принимал рекомендованный галоперидол, затем прекратил его прием; был злобным, напряженным, отгороженным; заявлял родителям, что у него «нет будущего». В возрасте 17 лет был впервые госпитализирован в клиники НИИ психического здоровья. Психическое состояние характеризовалось поведенческими нарушениями на фоне эмоционального уплощения, алогии и гипобулии. Получал зуклопентиксол 25 мг/сут, клозапин 237,5 мг/сут, карбамазепин 800 мг/сут, тригексифенидил 10 мг/сут. На амбулаторном этапе пациент нерегулярно принимал лечение зуклопентиксолом 5 мг/сут. Тем не менее окончил юридический техникум.

По специальности не работал, был разнорабочим на шахте около 1 года, постоянно жаловался на усталость. В 26 лет госпитализирован в психиатрическую больницу с целью проведения медико-социальной экспертизы. Был выставлен диагноз «параноидная шизофрения, непрерывный тип течения»; оформлена 2-я группа инвалидности. На момент поступления в психическом состоянии присутствовали зрительные галлюцинации. После выписки в течение 3 лет нерегулярно принимал рекомендованный рисперидон 6 мг/сут, жил под опекой родителей. Около 2 лет назад полностью отменил лечение, состояние вновь ухудшилось: стал беспокойным, заламывал руки, высказывания были стереотипными.

За 1 год до настоящей госпитализации пациент стал жаловаться на появления множества мыслей в голове, стереотипно повторял одни и те же фразы. Был повторно госпитализирован в клиники НИИ психического здоровья. Психическое состояние характеризовалось наличием психических автоматизмов, выраженными специфическими для шизофрении нарушениями во всех сферах психической деятельности, но от лечения в первый же день отказался, так как врачом был предложен физикальный осмотр. Выписан с рекомендацией приема рисперидона в суточной дозе 6 мг/сут.

На фоне приема рисперидона пациент жаловался на скованность в нижней челюсти. Через 3 мес от начала его приема впервые появились насильственные

непроизвольные движения в нижней половине лица и области рта, возникавшие спонтанно, или провоцировались речевым актом. Речь пациента стала неразборчива. Мать отмечала улучшение речи утром после ночного сна. Опасаясь дальнейшего ухудшения состояния пациента, мать снизила дозу антипсихотика в 2 раза. Участковым психиатром пациенту был назначен бипериден в дозе 2 мг/сут. Уменьшения непроизвольных движений не произошло. Мать пациента отменила прием всех препаратов, инициировала консультацию невролога в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии», где был назначен амантадин 200 мг. Его прием не оказал ожидаемого терапевтического эффекта: непроизвольные движения нарастали. Психическое состояние пациента ухудшилось, стал более замкнут, выглядел угрюмым, отказывался выходить из дома, так как опасался удара по голове, подолгу замирал, смотря в окно. Без видимой причины вставал, перетапывался с ноги на ногу; сохранялись непроизвольные движения в области рта. В сопровождении матери был госпитализирован в отделение эндогенных расстройств НИИ психического здоровья.

Психический статус. Внешне выглядит опрятным, что связано с постоянным уходом со стороны матери, она меняет одежду пациенту и умывает его. Пациент напряжен, выглядит отстраненным, незаинтересованным в беседе с врачом. Выражение лица гипомимичное. Моторика замедлена, движения лишены пластичности, носят роботообразный характер. Во время беседы иногда совершает ритмичные покачивания торсом вперед-назад. Жестикаляция отсутствует. Целенаправленному контакту труднодоступен. Речь неразборчивая, что связано с непроизвольными движениями в области рта, которые провоцируются речевым актом. Для облегчения артикуляции пациент прикасается рукой к нижней челюсти, иногда быстро высовывает язык изо рта, как бы выталкивая его, также отмечаются непроизвольные движения в области глаз в виде частого моргания, нахмуривания бровей. На вопросы отвечает односложно и стереотипно: «да», «нет», «может быть».

Согласно информации, полученной от матери, пациент похудел на 9 кг из-за плохого аппетита, стал угрюмым, нарушился сон, опасается удара по голове, подолгу замирает в одной позе. Жаловался на множество мыслей в голове. Эпизодически видит перед глазами «картинки» и персонажей из мультфильмов. Испытывает отрывочные ощущения «вкладывания» чужих мыслей. Настроение снижено. Активных суицидальных мыслей и намерений не высказывает, в поведении суицидальных тенденций не демонстри-

рует. В отделении пребывает в пределах постели, либо ходит вперед-назад по палате, высоко поднимая ноги, останавливаясь на месте, перетаптывается с ноги на ногу.

Данные лабораторных обследований и осмотров специалистов соматического профиля. По данным электроэнцефалографического исследования, очаговых изменений, устойчивой межполушарной асимметрии, эпилептиформной активности, пароксизмальных форм активности не выявлено. По результатам магнитно-резонансной томографии данных за наличие изменений очагового и диффузного характера не выявлено. Заключение терапевта: хронический холецистит, стадия ремиссии. Осмотр невролога: наблюдаются непроизвольные открывание рта, искривление губ и щек, насильственная улыбка во время разговора; зажмуривает глаза либо нахмуривает брови, перебирает руками одежду, поглаживает волосы, сидя на стуле периодически шаркает ступнями. Заключение: «сочетанное проявление оромандибулярной дистонии и поздней дискинезии». Данные психометрического обследования: при поступлении, согласно PANSS, общий балл составил 113; общий балл AIMS – 20; по BARS – отсутствие акатизии; уровень комплаенса был оценен в 29 баллов.

Дифференциальная диагностика и обоснование диагноза. Непроизвольно возникающие насильственные движения [24] у пациента имеют хронический характер; возникли на фоне приема антипсихотика, сохраняются после его отмены. Отсутствуют иные причины развития данного состояния (оно не является вторичным расстройством основного заболевания), отсутствует наследственная отягощенность по случаям деменции при болезни Гентингтона. Двигательные акты имеют типичную локализацию с вовлечением мышц лица в виде сжимания челюстей и насильственной улыбки, наблюдающиеся во время речевого акта, иногда с использованием корректирующих жестов (прикосновение рукой к челюсти).

У пациента наблюдаются стереотипно повторяющиеся движение языка по типу «мухоловки», экспрессивные движения в виде частого моргания и двигательные акты с вовлечением нижней половины туловища (переминание с ноги на ногу, ходьба взад-вперед, имитация ходьбы стоя на месте, яктации). Их развитие находится в тесной связи с приемом антипсихотической терапии более 3 мес, движения сохраняются и после отмены препарата. Отсутствуют органические причины нарушений [25].

Несмотря на наличие у пациента двигательного беспокойства с вовлечением нижних конечностей, напоминающих объективный компонент акатизии, ключевым является отсутствие субъективного ком-

понента, а именно чувства внутреннего беспокойства, напряженности и непреодолимой потребности в движении и утомления, связанного с ним [26]. Нерегулярный прием антипсихотической терапии, нарушение режима дозирования и кратности приема, нарастание негативного симптомокомплекса в совокупности выступают как предрасполагающими факторами, так и отягощающими состояние. Нарастание негативных нарушений является в том числе следствием низкого комплаенса.

В данном случае имеет место быть сочетанное наличие нежелательных антипсихотик-индуцированных двигательных нарушений: тардивной дискинезии и тардивной оромандибулярной дистонии. Присутствует наследственная отягощенность по шизофрении со стороны отца. У пациента в подростковом возрасте заострились шизоидные черты, нарастали апатия и отсутствие целеустремленности в обучении с появлением депрессивных переживаний и последующей суицидальной попыткой, развитием галлюцинаторно-бредовой симптоматики и явлений психического автоматизма с микрокататоническими включениями. Далее помимо галлюцинаторно-бредовых переживаний по типу «клише» наблюдалось прогрессирование снижения энергетического потенциала и социальной аутизации с формированием эмоционально-волевого дефекта.

Заключительный клинический диагноз: «араноидная шизофрения, непрерывный тип течения. Сочетанное проявление нежелательных антипсихотик-индуцированных двигательных нарушений: тардивной дискинезии и тардивной оромандибулярной дистонии».

Терапевтическая тактика. Согласно современным представлениям [27], прием арипипразола реже является причиной поздней дискинезии относительно других антипсихотиков. Арипипразол в суточной дозе 7,5 мг стал препаратом выбора в данном клиническом случае. Также с целью восстановления речевых навыков пациенту был назначен курс занятий с дефектологом и рекомендован курс физиотерапии. От физиотерапии пациент отказался, поскольку любые прикосновения вызывают у него телесный дискомфорт и душевные страдания.

Динамика состояния. В результате занятий с дефектологом речь пациента стала более разборчивой, двигательные насильственные непроизвольные движения в области рта провоцировались только речевым актом. При выписке общий балл, согласно PANSS, снизился до 95, общий балл AIMS – до 12, уровень комплаенса по Шкале медикаментозного комплаенса увеличился до 37 баллов. Таким образом, в состоянии пациента наблюдалась

положительная динамика с уменьшением психопатологической симптоматики, патологических не преднамеренных движений и повышением приверженности к терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай служит примером ситуации, когда несвоевременное выявление и попытки неадекватной коррекции антипсихотик-индуцированной тардивной дискинезии и тардивной дистонии привели к нарушению лечения, вплоть до отказа. Длительные перерывы в приеме поддерживающего лечения вели к ухудшению психического состояния и регоспитализациям, ухудшали качество жизни пациента и ложились бременем на семью. Диагностика и коррекция сочетанных тардивной дискинезии и тардивной дистонии с помощью индивидуального подбора антипсихотика позволили уменьшить выраженность их проявлений, повысить комплаенс и улучшить психическое состояние пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дмитриева Е.Г., Даниленко О.А., Корнетова Е.Г., Семке А.В., Лобачева О.А., Гуткевич Е.В., Каткова М.Н. Комплаенс и его влияние на адаптацию пациентов с шизофренией. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2014; (3): 18–23.
2. Семке А.В., Федоренко О.Ю., Лобачева О.А., Рахматова Л.Д., Корнетова Е.Г., Смирнова Л.П., Микилев Ф.Ф., Щигорева Ю.Г. Клинические, эпидемиологические и биологические предпосылки адаптации больных шизофренией как основа персонализированного подхода к антипсихотической терапии. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2015; (3): 19–25.
3. Иванов М.В., Костерин Д.Н. Эффективность антипсихотической терапии препаратами пролонгированного действия у больных шизофренией в долгосрочной перспективе. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2017; (3): 84–91. DOI: 10.26617/1810-3111-2017-3(96)-84-91.
4. Lacro J.P., Dunn L.B., Dolder C.R., Leckband S.G., Jeste D.V. Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: A comprehensive review of recent literature. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2002; 63 (10): 892–909. DOI: 10.4088/jcp.v63n1007.
5. Chandra I.S., Kumar K.L., Reddy M.P., Reddy C.M. Attitudes toward medication and reasons for non-compliance in patients with schizophrenia. *Indian Journal of Psychological Medicine*. 2014; 36 (3): 294–298. DOI: 10.4103/0253-7176.135383.
6. Keefe R.S., Bilder R.M., Harvey P.D., Davis S.M., Palmer B.W., Gold J.M., Meltzer H.Y., Green M.F., Miller D.D., Canive J.M., Adler L.W., Marder S.R., Swartz M., Rosenheck R., Perkins D.O., Walker T.M., Stroup T.S., McEvoy J.P., Lieberman J.A. Baseline neurocognitive deficits in the CATIE schizophrenia trial. *Neuropsychopharmacology*. 2006; 31 (9): 2033–2046. DOI: 10.1038/sj.npp.1301072.
7. Phillips E.L. Patient compliance: New light on health delivery systems in medicine and psychotherapy. Hogrefe & Huber Publishers, 1988: 20.
8. Дубровская В.В., Корнетова Е.Г., Семке А.В., Иванова С.А., Аржаник М.Б., Головаха Н.Э. Клиническая динамика и социальная адаптация у пациентов с шизофренией и сопутствующим метаболическим синдромом. *Современная терапия психических расстройств*. 2019; (2): 17–21.
9. Higashi K., Medic G., Littlewood K.J., Diez T., Granström O., De Hert M. Medication adherence in schizophrenia: factors influencing adherence and consequences of nonadherence, a systematic literature review. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. 2013; 3 (4): 200–218. DOI: 10.1177/2045125312474019.
10. Иванова С.А. Фармакогенетика антипсихотик-индуцированной тардивной дискинезии у больных шизофренией. *Психическое здоровье*. 2018; 16 (4): 19–21. DOI: 10.25557/2074-014X.2018.04.19-21.
11. Klawans H.L., Tanner C.M., Goetz C.G. Epidemiology and pathophysiology of tardive dyskinesia. *Advances in Neurology*. 1988; 49: 185–197.
12. Meyer J.M. Forgotten but not gone: new developments in the understanding and treatment of tardive dyskinesia. *CNS Spectrums*. 2016; 21 (S1): 13–24. DOI: 10.1017/S1092852916000730.
13. Rana A.Q., Chaudry Z.M., Blanchet P.J. New and emerging treatments for symptomatic tardive dyskinesia. *Drug Design Development & Therapy*. 2013; 7 (7): 1329–1340. DOI: 10.2147/DDDT.S32328.
14. Charlson F.J., Ferrari A.J., Santomauro D.F., Diminic S., Stockings E., Scott J.G., McGrath J.J., Whiteford H.A. Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings From the Global Burden of Disease Study. *Schizophrenia Bulletin*. 2018; 44 (6): 1195–1203. DOI: 10.1093/schbul/sby058.
15. Browne S., Roe M., Lane A., Gervin M., Morris M., Kinsella A., Larkin C., Callaghan E.O. Quality of life in schizophrenia: relationship to sociodemographic factors, symptomatology and tardive dyskinesia. *Acta Psychiatrica et Neurologica Scandinavica*. 1996; 94 (2): 118–124. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1996.tb09835.x.
16. Cunningham Owens D.G. A Guide to the Extrapyramidal Side-Effects of Antipsychotic Drugs. University of Edinburgh, 2014: 383.
17. Stacy M., Jankovic J. Tardive tremor. *Movement Disorders*. 1992; 7 (1): 53–57. DOI: 10.1002/mds.870070110.
18. Психиатрия: национальное руководство; под ред. Ю.А. Александровского, Н.Г. Незнанова; 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018: 1008.
19. World Health Organization: The ICD-10 Classification of Mental Disorders – Diagnostic Criteria for Research. Geneva: WHO, 1993.
20. Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 1987; 13 (2): 261–276. DOI: 10.1093/schbul/13.2.261.
21. Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Washington DC: US Department of Health, Education and Welfare: 1976.

22. Barnes T.R. A rating scale for drug-induced akathisia. *The British Journal of Psychiatry*. 1989; 154 (5): 672–676. DOI: 10.1192/bjp.154.5.672.
23. Лутова Н.Б., Борцов А.В., Вид В.Д., Вукс А. Метод прогнозирования медикаментозного комплайенса в психиатрии: методические рекомендации. СПб., 2007: 26.
24. Burke R.E., Fahn S., Jankovic J., Marsden C.D., Lang A.E., Gollomp S., Ilson J. Tardive dystonia: Late-onset and persistent dystonia caused by antipsychotic drugs. *Neurology*. 1982; 32 (12): 1335–1346. DOI: 10.1212/wnl.32.12.1335.
25. Dayalu P., Chou K.L. Antipsychotic-induced extrapyramidal symptoms and their management. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2008; 9 (9): 1451–1462. DOI: 10.1517/14656566.9.9.1451.
26. Гончарова А.А., Корнетова Е.Г., Корнетов А.Н., Семке А.В. Существует ли конституционально-морфологическая предрасположенность к акатизии у больных шизофренией, получающих антипсихотическую терапию? *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (4): 36–43. DOI: 10.20538/1682-0363-2019-4-36-43.
27. Остроумова Т.М., Толмачева В.А., Остроумова О.Д., Парфенов В.А. Лекарственная тардивная дискинезия. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020; 12 (1): 81–86. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-1-81-86.

Вклад авторов

Рахим Е.Г. – обследование и ведение пациента, написание статьи. Корнетова Е.Г. – разработка тактики ведения случая, написание статьи. Гончарова А.А. – участие в обследовании и ведении пациента, написание статьи. Корнетов А.Н. – написание статьи и проверка критически важного интеллектуального содержания. Семке А.В. – окончательное утверждение для публикации рукописи.

Сведения об авторах

Рахим Екатерина Георгиевна, канд. мед. наук, науч. сотрудник, отделение эндогенных расстройств, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0002-7261-3434.

Корнетова Елена Георгиевна, д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник, отделение эндогенных расстройств, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ; консультант психиатр, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0002-5179-9727.

Гончарова Анастасия Александровна, мл. науч. сотрудник, отделение эндогенных расстройств, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0001-5260-5245.

Корнетов Александр Николаевич, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой фундаментальной психологии и поведенческой медицины, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0002-2342-7504.

Семке Аркадий Валентинович, д-р мед. наук, профессор, зам. директора по научной и лечебной работе, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0002-8698-0251.

(✉) Гончарова Анастасия Александровна, e-mail: goncharanastasya@gmail.com

Поступила в редакцию 28.12.2020

Подписана в печать 25.05.2021

Работа Stroke team: опыт перевода пациентов с ишемическим инсультом на тромбэкстракцию из межрайонных больниц в Региональный сосудистый центр г. Красноярска

Шнякин П.Г.^{1,2}, Исаева Н.В.^{1,2}, Кузнецов В.Ю.², Протопопов А.В.^{1,2}, Корчагин Е.Е.^{1,2}, Довбыш Н.Ю.^{1,2}, Литвинюк Н.В.²

¹ Красноярский государственный медицинский университет (КрасГМУ) имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого

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

² Краевая клиническая больница (ККБ)

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

РЕЗЮМЕ

Современные высокотехнологичные методы лечения ишемического инсульта (системный тромболизис, механическая тромбэкстракция, тромбаспирация, стентирование церебральных сосудов) позволяют улучшить реабилитационный потенциал и выживаемость пациентов. Важной задачей является отбор и проведение реперфузии в острейшем периоде наибольшему количеству больных. Тромбэкстракция в сочетании с системным тромболизисом является наиболее эффективной стратегией реперфузии в терапевтическом окне, однако доступность эндоваскулярных методов ограничена высокоспециализированными центрами. Одним из путей решения этой задачи является организация эффективной логистики пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК), что позволит оказывать высокотехнологичную помощь пациентам, проживающим на удалении от крупных лечебных центров, благодаря отрегулированному взаимодействию между учреждениями разного уровня.

Цель исследования: совершенствование экстренного взаимодействия по вопросам перевода пациентов в острейшем периоде ишемического инсульта из первичных сосудистых отделений и межрайонных больниц Красноярского края в Региональный сосудистый центр г. Красноярска для проведения тромбэкстракции.

Ключевые слова: ишемический инсульт, Stroke team, логистика пациентов с ОНМК, тромбэкстракция, тромболизис.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Для цитирования: Шнякин П.Г., Исаева Н.В., Кузнецов В.Ю., Протопопов А.В., Корчагин Е.Е., Довбыш Н.Ю., Литвинюк Н.В. Работа Stroke team: опыт перевода пациентов с ишемическим инсультом на тромбэкстракцию из межрайонных больниц в Региональный сосудистый центр г. Красноярска. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (4): 218–224. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-218-224>.

Work of a stroke team: experience of transferring ischemic stroke patients from district hospitals to Krasnoyarsk Regional Vascular Center for thrombectomy

Shniakin P.G.^{1,2}, Isaeva N.V.^{1,2}, Kuznetsov V.Y.², Protopopov A.V.^{1,2}, Korchagin E.E.^{1,2}, Dovbish N.Y.^{1,2}, Litvinyuk N.V.²

¹ V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University
1, Partizana Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

² Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital
3a, Partizana Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

ABSTRACT

Modern high-technology methods for ischemic stroke treatment (systemic thrombolysis, mechanical thrombectomy, thrombaspiration, stenting of cerebral arteries) can improve the rehabilitation potential and survival of patients. Important tasks here are selection for reperfusion and its performance on the greatest possible number of peracute patients. Mechanical thrombectomy combined with systemic thrombolysis is the most effective reperfusion strategy in the therapeutic window, but the availability of endovascular methods is limited to highly specialized centres. One way to solve this problem is to organize effective logistics with stroke patients, which will provide high-tech care for patients living far from large treatment centers due to regulated interaction between institutions at different levels.

The aim of the study was to improve emergency interaction related to transfer of peracute stroke patients from primary vascular units and district hospitals of the Krasnoyarsk region to Krasnoyarsk Regional Vascular Center for thrombectomy.

Key words: ischemic stroke, stroke team, logistics of patients with stroke, mechanical thrombectomy, thrombolysis.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

For citation: Shniakin P.G., Isaeva N.V., Kuznetsov V.Y., Protopopov A.V., Korchagin E.E., Dovbish N.Y., Litvinyuk N.V. Work of a stroke team: experience of transferring ischemic stroke patients from district hospitals to Krasnoyarsk Regional Vascular Center for thrombectomy. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (4): 218–224. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-218-224>.

ВВЕДЕНИЕ

Лечение ишемического инсульта в острейшем периоде с внедрением в клиническую практику высокотехнологичных методов ставит новые задачи по организации помощи и маршрутизации пациентов. Важным является повышение доступности в оказании полного объема помощи с сочетанием методов терапевтической (системного тромболитизиса) и хирургической (механической тромбэкстракции, тромбаспирации, стентирования церебральных сосудов) реперфузии наибольшему числу пациентов [1–5]. В г. Красноярске эндоваскулярные методы лечения ишемического инсульта в настоящее время успешно применяются на базе трех крупнейших клиник (КГБУЗ «Краевая клиническая больница», главный врач Е.Е. Корчагин; КГБУЗ «ГБСМП», главный врач С.В. Гребенников; КГБУЗ «КГБ № 20», главный

врач В.А. Фокин). В других лечебных учреждениях районов Красноярского края использование таких методов пока ограничено, и возникает вопрос о расширении их доступности для пациентов с отдаленных территорий. Решением данной проблемы может являться совершенствование логистики пациентов с ишемическим инсультом и их экстренная доставка в лечебное учреждение, обладающее необходимыми ресурсами для высокотехнологичной помощи [6, 7].

РЕЗУЛЬТАТЫ

В региональном сосудистом центре (РСС) Краевой клинической больницы (ККБ) г. Красноярска (руководитель РСС – д-р мед. наук, проф. А.В. Протопопов) в настоящее время организована система взаимодействия с первичными сосудистыми отделениями (ПСО) и межрайонными больницами, распо-

ложенными в радиусе 100 км от ККБ: ФГБУЗ «Клиническая больница № 51» ФМБА России (62,4 км) и КГБУЗ «Дивногогорская межрайонная больница» (45 км) по схеме 24 ч/сут 7 сут в неделю (рис. 1).

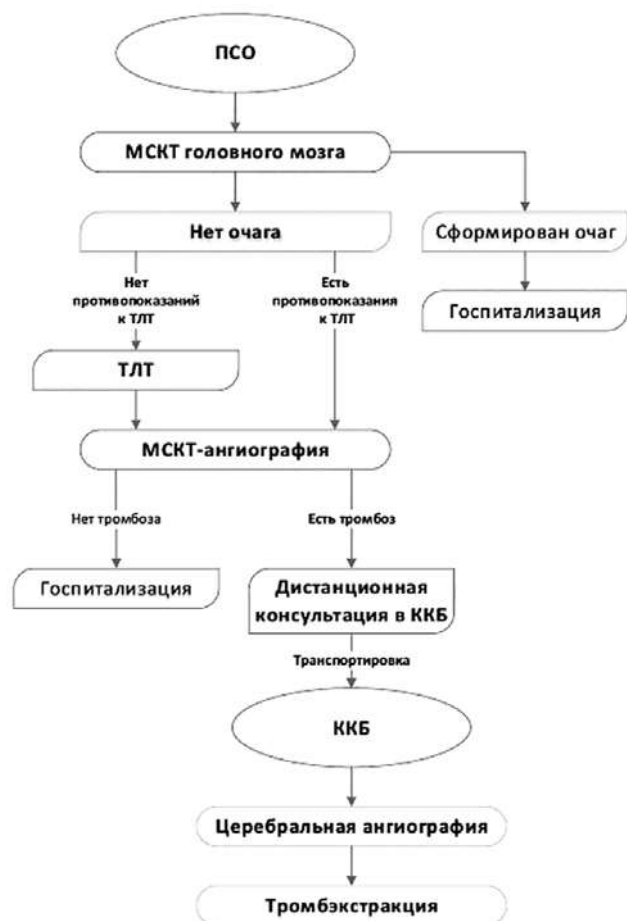


Рис. 1. Действующая схема взаимодействия Регионального сосудистого центра г. Красноярска с другими лечебными учреждениями края при отборе больных с ишемическим инсультом на проведение экстренной тромбэкстракции

Вопрос организации экстренного взаимодействия между лечебно-профилактическими учреждениями г. Красноярска и края решается в регионе с помощью различных инструментов. Наряду с традиционным способом межбольничного взаимодействия с помощью телефонной связи в Красноярском крае внедрены современные технологии. Телемедицинские консультации реализуются через центр рентген-консультирования Краевой клинической больницы с возможностью загрузки нейровизуализационных изображений (мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ)) с любой по удаленности станции в единую базу данных для немедленной оценки рентгенологами центра. Другим важным инструментом оценки состояния пациента и

определения дальнейшей тактики ведения является программа нейромониторинга [8], благодаря которой невролог-консультант может общаться в двустороннем режиме с врачами больниц всего Красноярского края, получая полноценную информацию о пациенте с возможностью своевременного принятия решений по коррекции лечения или переводе больного в РСЦ. Учитывая широкие возможности телекоммуникаций, становится реальным использование высокотехнологичных методов лечения ишемического инсульта в острейшем периоде у пациентов, проживающих за пределами г. Красноярска.

В 2019 г. РСЦ ККБ в отделении неврологии пролечено 10 пациентов с ОНМК, которые были переведены из ПСО с последующим выполнением эндоваскулярного оперативного вмешательства (механическая тромбэкстракция, стентирование церебральных сосудов).

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1

Пациент Б., 63 года. Переведен из ПСО г. Железногорска ФГБУЗ «Клиническая больница № 51» ФМБА России с клиникой правостороннего гемипареза, моторной афазии, в ясном сознании (оценка по шкале Рэнкина – 3, шкале NIHSS – 5). При возникновении симптомов пациент с подозрением на ОНМК доставлен в ПСО по месту жительства, проведен стандартный осмотр невролога с заполнением шкал, оценкой лабораторных данных, выполнено МСКТ-нативное исследование головного мозга. Диагноз «ишемический инсульт» был подтвержден. С учетом поступления в период «терапевтического окна» и отсутствия противопоказаний незамедлительно начат системный тромболизис (ТЛТ) в кабинете МСКТ первичного сосудистого отделения [9–11]. По данным МСКТ-ангиографии церебральных и брахиоцефальных сосудов, выявлен симптомный тромбоз – окклюзия внутренней сонной артерии (ВСА) слева.

В Краевой клинической больнице разработан стандарт, согласно которому проводится отбор пациентов, поступающих с диагнозом ОНМК, на перевод в РСЦ для проведения механической реперфузии [3]. Необходимыми условиями являются поступление в период «терапевтического окна», уровень сознания по шкале комы Глазго – более 9 баллов, оценка по шкале ASPECTS – не менее 6 баллов (МСКТ головного мозга), уровень инвалидизации по шкале Рэнкина до инсульта – не более 2 баллов. Пациент Б. полностью соответствовал всем перечисленным условиям.

Учитывая наличие симптомной окклюзии крупной артерии, запаса времени на перетранспортировку (около 1 ч) и транспортабельное состояние пациента (уровень нарушения сознания – не глубже

оглушения, самостоятельное дыхание, стабильная гемодинамика), невролог ПСО по телефону информировал невролога РСЦ о данных анамнеза, неврологического статуса, результатах МСКТ с указанием времени начала системного тромболизиса. Специалистами РСЦ, неврологом совместно с рентгенологом оценены сканы МСКТ головного мозга и церебральных сосудов пациента, представленные в центр рентген-консультирования.

В данном клиническом наблюдении были соблюдены все условия, указывающие на возможность тромбэкстракции [12–15], принято решение об экстренной транспортировке больного в РСЦ. За это время невролог ККБ информировал рентген-хирургов и анестезиологическую бригаду о скором прибытии пациента – кандидата на тромбэкстракцию. Эндovasкулярный хирург, в свою очередь, начал подготовку рентгеноперационной к проведению экстренного вмешательства.

Пациент доставлен в РСЦ Краевой клинической больницы г. Красноярска на автомобиле скорой медицинской помощи. В приемном отделении ККБ пациент осмотрен дежурным неврологом в динамике, проведен МСКТ-контроль головного мозга (по шкале ASPECTS – 8 баллов) для исключения крупной необратимой ишемии и внутричерепного кровоизлияния (рис. 2).

Так как период «терапевтического окна» подходил к завершению, выполнена МСКТ-перфузия головного мозга с целью оценки соотношения зоны ядра и пенумбры, зона ядра была в пределах 1/3 бассейна левой средней мозговой артерии (СМА).



Рис. 2. Компьютерная томография головного мозга пациента Б., 63 года, после ТЛТ, до начала тромбэкстракции

Оценка показаний к экстренной тромбэкстракции проводилась в приемном отделении консилиумом в составе невролога, рентген-хирурга и рентгенолога. Все параметры соответствовали проведению тромбэкстракции. Пациент подан в рентгеноперационную, где выполнена селективная церебральная ангиография для решения вопроса о дальнейшей тактике лечения, проведена механическая тромбэкстракция из бассейна левой ВСА, достигнуто восстановление кровотока по шкале mTICI 3. По данным МСКТ головного мозга в динамике, через 1 сут сформировалась небольшая зона ишемии в левой височно-теменной области без ухудшения в неврологическом статусе (рис. 3).



Рис. 3. Компьютерная томография головного мозга пациента Б., 63 года, после тромбэкстракции внутренней сонной артерии слева

Пациенту проводились стандартная базисная и нейрометаболическая терапия, мероприятия по ранней реабилитации, отмечалась положительная динамика в состоянии пациента, силовой гемипарез регрессировал, сохранялись умеренные речевые нарушения в виде эфферентной моторной и динамической афазии, улучшилась моторная сторона речи. Оценка по шкале Рэнкина – 2, шкале NIHSS – 1, выписан в удовлетворительном состоянии на реабилитационное долечивание по коррекции речевых нарушений.

Принятие решения о методах лечения инсульта и организация транспортировки пациента должны проводиться максимально быстро. Особенностью следующего клинического примера является то, что пациент с ОНМК до поступления в РСЦ был дважды

перетранспортирован между учреждениями здравоохранения, при этом он доставлен в период «терапевтического окна».

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 2

Пациент Р., 57 лет, экстренно доставлен в КГБУЗ «Дивногорская межрайонная больница» в связи с острым развитием очагового неврологического дефицита с подозрением на инсульт. Учитывая отсутствие в межрайонной больнице компьютерной томографии, согласно маршрутизации больных с ОНМК, действующей на территории Красноярского края, вначале доставлен в ЧУЗ «КБ «РЖД-медицина города Красноярска», где проведена МСКТ структур головного мозга, МСКТ-ангиография церебральных артерий, диагностирована окклюзия М1 сегмента левой СМА, начат системный тромболизис (рис. 4). С учетом периода «терапевтического окна» пациент перетранспортирован на следующий этап в РСЦ ККБ. При поступлении сознание ясное, очаговый неврологический дефицит в виде правостороннего гемипареза, гемигипестезии, моторной афазии. Оценка по шкалам Рэнкина – 4 балла, NIHSS – 13 баллов.



Рис. 4. Компьютерная томограмма пациента Р., 57 лет, после проведения ТЛТ и до начала тромбэкстракции

В РСЦ проведена тромбэкстракция М1 левой СМА, восстановление перфузии – полное, по шкале mTICI – 3 балла. По МСКТ-контролю головного мозга в динамике отмечено формирование небольшой зоны ишемии в бассейне левой СМА (рис. 5). За

период стационарного лечения состояние пациента с положительной динамикой: восстановлена мышечная сила и чувствительность в правых конечностях, увеличилась общая психическая активность, продуктивный период деятельности; расширился объем произвольного внимания и памяти; улучшились возможности самообслуживания. Речевые нарушения к моменту выписки соответствовали динамической афазии в виде элементов системных perseverаций.



Рис. 5. Компьютерная томография головного мозга пациента Р., 57 лет, после тромбэкстракции М1 СМА слева: формирование небольшой зоны ишемии без ухудшения в неврологическом статусе

При выписке оценка по шкалам Рэнкина – 1, NIHSS – 1. Направлен на долечивание – речевую реабилитацию третьего этапа.

В данной статье мы приводим клинические примеры немногочисленной выборки больных с целью показать возможность расширения доступности эндоваскулярных методов в лечении острейшего периода ишемического инсульта у пациентов, проживающих в районах края, за пределами крупных городов, имеющих специализированные сосудистые центры.

Анализ временных показателей 10 клинических случаев пациентов от развития первых симптомов ишемического инсульта в районе по месту жительства до проведения тромбэкстракции в РСЦ г. Красноярска за 2019 г. показал, что длительность каждого временного промежутка во многом зависит от оперативности действий бригады Stroke-team.

На каждом этапе оказания медицинской помощи весьма важным является реагирование скорой помощи на вызов, диагностика инсульта в сосудистом центре, в которое первично доставлен пациент и где принималось решение о его перетранспортировке в ККБ, оперативность работы специалистов РСЦ Краевой клинической больницы. Установлено, что среднее время от начала инсульта до поступления в ККБ составило 245 [198,25; 257,25] мин. При

этом выполнение тромболизиса начато через 155 [140; 180] мин с началом его проведения в ПСО и продолжением в машине скорой помощи во время транспортировки в ККБ. Время «дверь – операция» составило 37,5 [28,25; 47,5] мин. Тромбэкстракция была начата от первых симптомов инсульта в среднем через 247 [237,5; 293,5] мин, реканализация завершена к сроку 388 [300,5; 408,25] мин от начала инсульта (рис. 6).

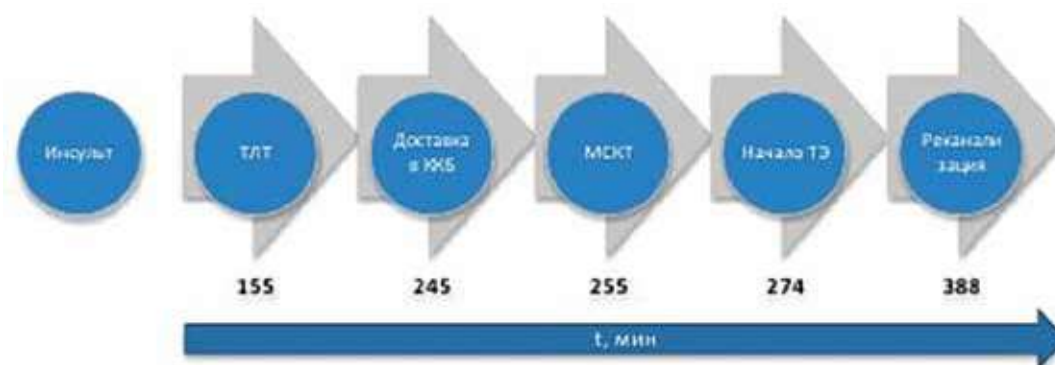


Рис. 6. Временные показатели работы с пациентами ($n = 10$) с ишемическим инсультом в острейший период, переведенными из межрайонных больниц края в Региональный сосудистый центр для проведения экстренной тромбоэкстракции, $Me [P_{25}; P_{75}]$

Очевидно, что в каждом регионе с учетом территориальных и административных особенностей может быть выстроена своя система экстренной логистики пациентов с ОНМК. На территории Красноярского края внедренная система взаимодействия межрайонных больниц, ПСО и РСЦ позволяет оперативно принимать решения по переводу больных для проведения тромбоэкстракции, что повышает доступность оказания высококвалифицированной помощи пациентам с ишемическим инсультом в острейшем периоде. Скоординированные командные действия специалистов лечебных учреждений разного уровня позволяют начать проведение тромбоэкстракции, не выходя за установленные временные рамки «терапевтического окна». Так, механическая тромбоэкстракция у всех пациентов была начата в пределах 4,5 ч от начала ОНМК, а успешная реканализация произведена в течение 6,5 ч от начала заболевания. В группе наблюдаемых после тромбоэкстракции пациентов летальных случаев не было, отмечено хорошее восстановление неврологического дефицита у всех больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для максимально эффективного оказания помощи больным ишемическим инсультом в острейшем периоде необходимы:

- отработанная командная система взаимодействия между сотрудниками приемного отделения, врачами-неврологами, специалистами-рентгенологами и инвазивными хирургами внутри лечебных учреждений, оказывающих высокотехнологичные виды помощи при ишемическом инсульте;

- улучшение качества межбольничного взаимодействия РСЦ с лечебными учреждениями 1-го и 2-го уровня путем внедрения современных технологий, таких как непрерывное рентген-консультирование, ведение нейромониторинга;

- четкая работа службы скорой медицинской помощи и ее взаимодействие с ПСО и РСЦ.

Таким образом, слаженная командная работа специалистов Stroke team на разных уровнях оказания помощи при ишемическом инсульте в острейшем периоде способствует повышению доступности высокотехнологичных методов лечения пациентов, проживающих в районах края, что позволяет сохранить наибольший объем нервной ткани, снизить летальность, повысить реабилитационный потенциал и улучшить функциональный исход.

ЛИТЕРАТУРА

1. Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения: приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15.11.2012 № 928н.

2. Приказ Министерства здравоохранения Красноярского края от 14.09.2018 № 859-орг. 3. Порядок оказания экстренной медицинской помощи больным с острым нарушением мозгового кровообращения: стандарт учреждения от 17.05.2019, приказ № 232, Стандарт учреждения КГБУЗ «ККБ» 18.1-2019, ред. 3.
4. Лукьянчиков В.А., Удодов Е.В. Возможности хирургической коррекции тромбоза внутренней сонной артерии у пациентов с острым ишемическим инсультом. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2017; 6 (2): 110–117. DOI: 10.23934/2223-9022-2017-6-2-110-117.
5. Шамалов Н.А., Хасанова Д.Р., Стаховская Л.В., Вознюк И.А., Янишевский С.Н., Виноградов О.И., Харитонов Т.В., Алесян Б.Г., Кандыба Д.В., Савелло А.В., Володюхин М.Ю. Реперфузионная терапия ишемического инсульта. *Клинический протокол*. М., 2019: 80
6. Saver J.L., Goyal M., Bonafe A., Diener H.-Ch., Levy E.I., Pereira V.M. et al. Stent-retriever Thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372 (24): 2285–2295. DOI: 10.1056/NEJMoa1415061.
7. Saver J.L., Goyal M., Aad van der Lugt A., Menon B.K., Majoie C.B.L.M., Dippel D.W. et al. Time to treatment with endovascular thrombectomy and outcomes from ischemic stroke: a meta-analysis. *JAMA*. 2016; 316 (12): 1279–1288. DOI: 10.1001/jama.2016.13647.
8. Шнякин П.Г., Демко И.В., Корчагин Е.Е., Протопопов А.В., Самохвалов Е.В., Немик Д.Б., Тюменцев Н.В., Гордеева Н.В. Мониторинги популяционно значимых заболеваний (опыт Красноярского края). Красноярск: Версона, 2018: 99.
9. Домашенко М.А., Максимова М.Ю. Персонализация подходов к реперфузионной терапии ишемического инсульта. *Анналы неврологии*. 2017; 11 (1): 7–13.
10. Berkhemer O.A., Fransen P.S.S., Beumer D., van den Berg L.A., Lingsma H.F., Yoo A.J. et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372 (1): 11–20. DOI: 10.1056/NEJMoa1411587.
11. Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T., Adeoye O.M., Bambakidis N.C., Becker K. et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018; 49 (3): 46–110. DOI: 10.1161/STR.0000000000000158.
12. Протопопов А.В., Шнякин П.Г., Литвинюк Н.В., Евдокимова Е.Ю., Тюменцев Н.В. Тромбэкстракция при остром ишемическом инсульте: методические рекомендации для врачей. Красноярск: Версо, 2019: 100.
13. Campbell B.C.V., Mitchell P.J., Kleinig T.J., Dewey H.M., Churilov L., Yassi N. Et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372 (11): 1009–1018. DOI: 10.1056/NEJMoa1414792.
14. Saver J.L. Time is brain – quantified. *Stroke*. 2006; 37 (1): 263–266. DOI: 10.1161/01.STR.0000196957.55928.ab.
15. Goyal M., Demchuk A.M., Menon B.K., Eesa M., Rempel J.L., Thornton J. et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372 (11): 1019–1030. DOI: 10.1056/NEJMoa1414905.

Вклад авторов

Исаева Н.В. – разработка концепции и дизайна. Кузнецов В.Ю., Довбыш Н.Ю., Литвинюк Н.В. – анализ и интерпретация данных. Шнякин П.Г. – обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания. Протопопов А.В., Корчагин Е.Е. – окончательное утверждение для публикации рукописи.

Сведения об авторах

Шнякин Павел Геннадьевич, д-р мед. наук, доцент, зам. руководителя Регионального сосудистого центра, ККБ, г. Красноярск. ORCID 0000-0001-6321-4557.

Исаева Наталья Викторовна, д-р мед. наук, профессор, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск. ORCID 0000-0002-8323-7411.

Кузнецов Владимир Юрьевич, канд. мед. наук, зав. неврологическим отделением для больных с ОНМК, ККБ, г. Красноярск. ORCID 0000-0002-3042-0925.

Протопопов Алексей Владимирович, д-р мед. наук, профессор, ректор КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого; зав. Региональным сосудистым центром, ККБ, г. Красноярск. ORCID 0000-0001-5387-6944.

Корчагин Егор Евгеньевич, главный врач, ККБ, г. Красноярск. ORCID 0000-0002-4153-9585.

Довбыш Николай Юрьевич, зав. отделением нейрореанимации, ККБ, г. Красноярск. ORCID 0000-0001-7222-9224.

Литвинюк Никита Владимирович, зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ККБ, г. Красноярск. ORCID 0000-0002-0630-7244.

(✉) Кузнецов Владимир Юрьевич, e-mail: vykuznetsov@list.ru

Поступила в редакцию 04.06.2020

Подписана в печать 28.12.2020

**А**

Абрамов Ю.И.	3
Авдеев С.Н.	4
Агibalова А.А.	2
Акопян Э.П.	4
Алешкина Г.А.	3
Алифирова В.М.	3
Андреев К.А.	3, 4
Аникин Д.А.	2
Антонова Е.В.	1
Антонова Л.В.	3
Антонюк М.В.	1
Антосюк О.Н.	2
Апполонова С.А.	4
Артамонова Г.В.	1
Артёмьева К.А.	1
Артюхина Е.А.	3
Афанасьева Е.Ю.	2

Б

Бабенко А.Ю.	3
Бабешина М.А.	2
Баздырев Е.Д.	1
Байдик О.Д.	2
Бандовкина В.А.	1
Барановская С.В.	2
Барбараш О.Л.	1
Барденштейн Л.М.	3
Безматерных Д.Д.	1
Бейлерли О.А.	3
Беленькая Л.В.	1
Белоусов М.В.	4
Белоусова Е.С.	2
Березикова Е.Н.	2
Березнеева Е.В.	2
Беспалова И.Д.	1, 3, 4
Бесчастнов В.В.	1
Бикбаева Г.Р.	2, 3
Бирулина Ю.Г.	3
Бобров И.П.	2
Богданова И.М.	1
Богданова С.Л.	2
Божко Г.Г.	2
Бойко А.С.	3
Бойков В.А.	2
Болотник Е.В.	2
Болтовская М.Н.	1
Бохан Н.А.	2, 3
Бощенко В.С.	4

Брагина О.Д.	1, 2, 4
Бразовская Н.Г.	3
Брюханов В.М.	2
Буйко Е.Е.	3

В

Ванеева Е.В.	3
Варфоломеева И.А.	3
Васильева И.С.	1
Васюкова О.А.	2
Ветлугина Т.П.	3
Виноградова Е.В.	2
Волков А.Н.	1
Воробьева А.Г.	1
Воронков Н.С.	3
Вторушин С.В.	2
Ву Х.К.	3
Вульф М.А.	3

Г

Газатова Н.Д.	3
Галенко А.С.	2
Галимова Н.А.	1
Ганзенко М.А.	4
Ганина К.К.	2
Гапонов А.М.	4
Гарбуков Е.Ю.	1
Гареев И.Ф.	3
Гвалдин Д.Ю.	2
Гвозденко Т.А.	1
Гельцер Б.И.	3
Гиберт Б.К.	1
Голанов А.В.	2
Гольдберг О.А.	1
Гончарова А.А.	4
Горбенко А.В.	3, 4
Горбунов Н.С.	1
Гордеева Н.В.	2, 3
Горлачёв Г.Е.	2
Горчакова Я.Г.	2
Гракова Е.В.	1, 2
Гребенкина Л.А.	1
Гречишников А.Ю.	3
Григорьев П.Е.	2
Григорьева И.О.	4
Гусакова А.М.	2
Гусакова С.В.	3
Гусарева М.А.	3
Гущин М.Ю.	2

Д

Данилец М.Г.	4
Даринскас А.	3
Дедух Е.В.	3
Деев И.А.	2
Деева Н.С.	3
Демидова А.С.	4
Демко И.В.	2, 3
Денисова Д.В.	1, 4
Денисова О.А.	4
Деревцова С.Н.	4
Дзюман А.Н.	2
Димитриади С.Н.	3
Дмитриева Е.В.	3
Довбыш Н.Ю.	4
Долгушин И.И.	3
Дорошенко А.В.	1
Дудникова Е.А.	2
Дунаев М.Г.	3
Дупляков Д.В.	3
Дьяков Д.Д.	2
Дьяконов Д.А.	3

Е

Елманова Н.Г.	3, 4
Епимахова Е.В.	3
Ермакова О.В.	4

Ж

Жариков А.Ю.	2
Жданова М.В.	4
Жигальская Т.А.	2
Жилева Т.В.	4
Жокина Т.В.	1, 3

З

Завадовская В.Д.	1, 3
Завадовский К.В.	1, 2
Зайцев А.А.	3
Заринова З.З.	3
Затолокин П.А.	3
Захарова А.Н.	1
Захарьян Е.А.	2
Захватов А.Н.	1
Зельтер П.М.	1
Зельчан Р.В.	2, 4
Зенкина В.Г.	2

Зоркальцев М.А.1
Зыкова М.В.4

И

Иванов В.В.3
Иванова С.А.3
Ивченко А.О.2
Ивченко О.А.2
Измайлов А.А.3
Индукаева Е.В.1
Исаева Н.В.4

К

Казаков С.Д.3
Казмерчук О.В.3
Кайгородова Е.В.2
Какурина Г.В.2
Калачева Т.П.4
Калюжин В.В.1, 3, 4
Калюжин О.В.1, 4
Калюжина Е.В.1, 4
Камалов А.А.4
Капилевич Л.В.1
Каплиева И.В.1, 3
Караваева Т.М.4
Карбышев М.С.4
Карелина Е.А.2
Карзилов А.И.3, 4
Карлова Е.А.2
Карнаухов Н.С.2
Карнаушкина М.А.1
Карпов В.К.4
Карпов Р.С.3
Карпова М.И.3
Каспаров Э.В.4
Касьянов Е.Д.4
Каторкин С.Е.4
Кацер А.Б.3
Каштанова Е.В.1
Ким А.Д.1
Кириенкова Е.В.3
Кит О.И.2, 3
Кичин В.В.1
Климов В.В.3, 4
Климов А.В.4
Клышников К.Ю.4
Клюев Е.А.3
Кобер К.В.1
Ковалев О.В.2
Коваль С.А.3
Коваль Е.В.1

Кожевников А.Н.2
Козлов М.П.1
Козлова Л.И.1
Колесников Е.Н.2
Колесников С.И.1
Колесникова Л.И.1
Кологринова В.В.1
Кологринова И.В.2, 3
Колсанов А.В.1
Комар А.А.3
Кондакова И.В.2
Коненков В.И.4
Копьева К.В.2
Корнетов А.Н.4
Корнетова Е.Г.4
Королева Е.С.3
Корчагин Е.Е.4
Коршунов Д.А.2
Коршунова Л.В.4
Котельников В.Н.3
Котиева И.М.1
Кочетов Н.Л.3
Кошельская О.А.3
Кошкарлова Н.С.3
Кошарцева Ю.И.3, 4
Крапошина А.Ю.2, 3
Кремлева Е.А.4
Кретов Е.И.1
Кривошеина О.И.2
Кролевец Т.С.4
Круско О.В.1
Кручинина М.В.1
Крылатов А.В.3
Крылова А.А.2
Кузин Е.В.3
Кузнецов В.Ю.4
Кузнецова П.И.1, 2
Куражов А.П.1
Курашова Н.А.1
Курбатов Б.К.3
Куртуков Е.А.1, 2
Кусраева Э.В.4
Кутилин Д.С.2, 3
Кытикова О.Ю.1

Л

Лаевская М.Ю.3
Лапин К.Н.3
Лебедев Д.А.3
Лебедева Е.В.1, 2
Леонова Л.В.4
Леонтьев А.Е.1

Лепехова С.А.1
Ли Ц.2
Ливзан М.А.2, 3, 4
Лигачева А.А.4
Литвинова Л.С.3
Литвинюк Н.В.4
Лобанова Е.В.3
Логвиненко И.И.1
Логвинова Л.А.4
Лозинская М.Ю.2
Лосева К.А.2
Лучинин А.С.3

М

Мазко О.Н.2
Мазо Г.Э.4
Макаров В.В.4
Макарова О.Г.2
Максименя М.В.4
Максимов С.А.1
Малкова М.Е.4
Мальцева А.Н.1
Мальцева В.А.3
Мальчик Н.В.3
Манукян М.А.4
Маричева О.Н.2
Марьин Г.Г.4
Маслов Л.Н.3, 4
Матвеев А.И.1
Матвеев И.А.1
Матвеева И.В.3
Мацюк Н.В.1
Маянская С.Д.2
Медведева А.А.2, 4
Медикова Е.А.3
Меликян А.Л.2
Мельников М.Е.1
Месько П.Е.4
Мещерякова М.Ю.2
Мидибер К.Ю.2
Микашинович З.И.2
Милованова К.Г.1
Миронов М.П.1
Михалев Д.Е.2
Михалёв Д.А.4
Михалева Л.М.2, 4
Мишустина Е.Л.4
Мищенко М.Н.4
Молчанов С.В.2
Мордовин В.Ф.4
Москалева Н.Е.4
Москаленко О.Л.4

Мочула А.В.1
Музыка Е.А.1
Мулерова Т.А.1
Мурашко Т.В.2
Мухамедов М.Р.2
Мухомедзянов А.В. 3, 4
Мышенцев П.Н.4

Н

Найдина О.А.4
Нарыжная Н.В.3, 4
Насекина К.А.3
Насырова Р.Ф.3
Натарова К.А.1
Наумов А.О.4
Незнанов Н.Г.4
Немашкалова Л.А.3
Нерсисян С.Л.1
Нескубина И.В.1, 3
Никитин М.С.2
Николаев Н.А.3, 4
Новгородцева Т.П.1
Новик Г.А.2, 4
Нонка Т.Г.1, 2
Носарев А.В.3

О

Овчаренко Е.А.4
Овчаренко Е.С.4
Олейник В.В.4
Омельчук Е.П.3
Онищенко П.С.4
Орлов Н.Б.4
Орлова А.М.1
Орлова Н.Ю.2
Осипова М.А.1
Осипова Н.Н.3
Османов О.А.4
Очиров М.О.2

П

Павленко И.В.1
Пальчикова И.А.4
Паршина А.А.4
Перельман Ю.М.2
Перминова И.В.4
Перова Т.Б.1
Перфилова В.Н.1
Петрова И.В.2, 3
Петрова Н.В.2

Печникова В.В.2, 4
Пивоваров Ю.И.1
Пирогов А.Б.2
Плотников Е.В.3
Поздеева Н.А.2
Полонская Я.В.1
Попов С.В.1
Поровский Я.В.3, 4
Портнов Г.В.4
Порядин Г.В.1
Постовалова А.С.2
Потапов К.В.3
Приходько А.Г.2
Прокудина Е.С.3
Протасюк Е.Н.1
Протопопов А.В.4
Пурлик И.Л.4
Путнева А.С.4
Пышкина Ю.С.1

Р

Рагино Ю.И.1, 2, 4
Раскуражев А.А.1, 2
Растеряева М.В.3
Рахим Е.Г.4
Ревитшвили А.Ш.3
Репин А.Н.1, 2
Рогачев Р.Р.2
Розин А.И.2
Росин В.А.3
Ростовцев С.И.1
Рощина О.В.2
Рукавишников Г.В.4
Румянцев С.А.4
Русских А.Н.4
Рыбина А.Н.4
Рыжков И.А.3
Рытенкова О.И.1
Рюмшина Н.И.3
Рябков М.Г.1
Рябов В.В.1
Рябова А.И.4
Рябова М.А.4
Рябова Т.Р.4

С

Савельева А.С.2
Савинова А.В.3
Савочкина Д.Н.3
Самарина С.В.3
Самотесов П.А.1

Самсонова М.В.4
Саушкин В.В.4
Свиридова В.С.3
Стибнев А.В.4
Седляр О.В.3
Семке А.В.4
Сергеев Е.А.3
Сибирева О.Ф.1
Сиденко Е.А.2
Силаев А.А.3
Силкина О.А.2
Синяков А.А.4
Скирденко Ю.П.3, 4
Скуратовская Д.А.3
Смирнова О.В.3, 4
Собко Е.А.2, 3
Соловьев М.М.3, 4
Соловьева И.А.2, 3
Солодкова О.А.2
Спирина Л.В.2
Стахнёва Е.М.2
Струтынская А.Д.1
Стрюкова Е.В.1, 4
Суборцева И.Н.2
Суворин К.В.1
Сурикова Е.И.1, 3
Суслова Т.Е.2
Счастный Е.Д.1, 2, 3
Сысолятин П.Г.2

Т

Танашян М.М.1, 2
Тарануха Е.В.2
Тарасов С.А.2
Тарасова Т.В.1
Теймуразов М.Г.2
Тепляков А.Т.1, 2
Терентьева Н.Н.1
Терешков П.П.4
Тетенев К.Ф.4
Тетенева А.В.3, 4
Тимошкин В.О.1
Тимошкина Н.Н.2, 3
Тихомирова Е.К.4
Тодосенко Н.М.3
Толмачев В.М.1
Тополянская С.В.1
Трепитаки Л.К.1
Трифанов В.С.2
Трофимова Е.С.4
Трубачева О.А.2, 3
Трунов А.Н.4
Трущенко Н.В.4

Тулупов А.А.	1
Туманова Е.Л.	4
Тутельян А.В.	4
Тюменцев Н.В.	4
Тюренок И.Н.	1
Тюрин И.Е.	1

У

Удуг Е.В.	3
Украинцев И.И.	3
Улупов М.Ю.	4
Уразова К.А.	2
Урясьев О.М.	4
Усов В.Ю.	1, 3
Успенский Ю.П.	2
Устюжанина Е.А.	3

Ф

Фадеева Т.В.	1
Фальковская А.Ю.	4
Федорин М.М.	3, 4
Федорова Е.П.	2
Фефелова Е.В.	4
Филинова С.О.	2
Фомина С.В.	1
Франциянц Е.М.	1, 3

Х

Харитонов О.А.	3
Хасанов И.Ш.	1
Хлусов И.А.	2
Худякова А.Д.	4

Ц

Цибульников С.Ю.	3
Цой А.В.	4
Цуканов В.В.	4
Цупко А.В.	4
Цыбиков Н.Н.	4

Ч

Чанчикова Н.Г.	2
Чаулин А.М.	3
Чашкова Е.Ю.	1
Черемисина О.В.	2
Чернов В.И.	1, 2, 4
Черногорюк Г.Э.	3
Черных В.В.	4
Чернышова А.Л.	2
Чернявская Г.М.	3, 4
Черняев А.Л.	2, 4
Черярина Н.Д.	1, 3
Чжоу С.	2
Чойнзонов Е.Л.	4

Ш

Шабалдин А.В.	3
Шабоха А.Д.	4
Шабров А.В.	2
Шарабрин Е.Г.	3
Шатов Д.В.	2
Шатова О.П.	4
Шаханов А.В.	4
Шахтшнейдер Е.В.	1
Шашова Е.Е.	2
Шведов А.Н.	2

Шейко Г.Е.	3
Шелудько Е.Г.	2
Шерстобоев Е.Ю.	4
Шестопалов А.В.	4
Шибалков И.П.	2
Шилов С.Н.	2
Шипулин В.В.	3
Шихлярова А.И.	3
Шнайдер Н.А.	3
Шнайдер О.Л.	2
Шнякин П.Г.	4
Шолохов Л.Ф.	1
Шпилёва О.В.	2
Штарк М.Б.	1
Шульга О.С.	1
Шумилова Н.А.	4
Щербакова Л.В.	1, 4

Э

Эпштейн О.И.	2
-------------------	---

Ю

Юданова Т.Н.	1
Юдин С.М.	4
Юшков Б.Г.	2

Я

Яковлев А.В.	2
Яковлев М.Ю.	1
Яковлева Н.Ф.	2
Яровенко Г.В.	4
Яшков М.В.	3

**В издательстве «Springer» готовится к печати рукопись новой книги
ALLERGEN TOLERANCE профессора Сибирского государственного медицинского
университета Владимира Климова**

Создание книги и подписание контракта были инициированы издательством «Springer» (Швейцария), в связи с успешным продвижением и высоким международным рейтингом первой книги заведующего кафедрой иммунологии и аллергологии СибГМУ профессора В.В. Климова «From Basic to Clinical Immunology» (2019), включенной в каталог Библиотеки Конгресса США и каталог 32 лучших книг по иммунологии и аллергологии последних 35 лет рейтингового агентства «BookAuthority (CNN/Forbes Inc)» (США).

Новая рукопись написана автором досрочно, что получило одобрение одного из редакторов издательства «Springer», который отметил профессионализм и пунктуальность профессора В.В. Климова и достойное представление им своего университета и своей страны в международном научно-образовательном сообществе. Проект успешно прошел внешнее рецензирование.

Рукопись состоит из 10 глав, написана на 379 страницах, включает 67 авторских рисунков, 20 аудио, 11 видео. Список литературы составляет 955 наименований статей и книг последних лет. Написана в интерфейсе клинической аллергологии, фундаментальной иммунологии и нейробиологии.

Для студентов на последипломном уровне обучения, научных работников, врачей и всех интересующихся данными направлениями в медико-биологических науках.

Содержание книги "Allergen Tolerance":

1. Antigens and Allergens
2. Immune Tolerance at a Glance
3. Immune-Derived Maintenance of Allergen Tolerance
4. Role of the Neuroimmune Network in Allergic Inflammation
5. Conventional Atopic Diseases
6. Local Atopic Disorders in the Unified Airway
7. Food Allergies and Oral Tolerance
8. Allergen-Specific Immunotherapy (AIT)
9. Allergen Tolerance in the Genitourinary Tract
10. Allergies in COVID-19 and Post-COVID Syndrome

Ориентировочный срок выхода книги в свет – весна–лето 2022 г.



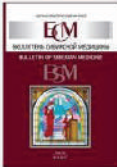
ISSN PRINT: 1682-0363 | ISSN ONLINE: 1819-3684 | Бюллетень сибирской медицины
Bulletin of Siberian Medicine

bulletin
ENG | РУС

Бюллетень сибирской медицины

Расширенный поиск

ГЛАВНАЯ | О ЖУРНАЛЕ | МОЙ КАБИНЕТ | ПОИСК | СВЕЖИЙ НОМЕР | АРХИВ | НОВОСТИ | АРХИВ 2002-2011



Научно-практический рецензируемый журнал
Научно-практический журнал общемединского профиля «Бюллетень сибирской»

медицины/Bulletin of Siberian Medicine» является регулярным рецензируемым печатным изданием, отражающим результаты научных исследований, ориентированных на разработку передовых медицинских технологий.

С целью объединения научной медицинской общественности, распространения актуальной информации и содействия профессиональному росту специалистов журнал публикует оригинальные научные статьи, представляющие результаты экспериментальных и клинических исследований, лекции, научные обзоры, отражающие результаты исследований в различных областях медицины. Приоритет для публикации предоставляется материалам по перспективным направлениям современной медицинской науки:

- молекулярная медицина,
- регенеративная медицина и биомедицина,
- информационные технологии в биологии и медицине,
- инвазивные медицинские технологии,
- нейронауки и поведенческая медицина,
- фармакология и инновационная фармацевтика,
- ядерная медицина,
- трансляционная медицина.

Журнал выполняет широкий спектр функций, которые в целом дают представление об основных направлениях развития российской медицинской науки и ее достижениях, ее конкурентоспособности и степени интеграции в международное научное сообщество.

Научно-практический рецензируемый журнал «Бюллетень сибирской медицины» / Bulletin of Siberian Medicine» издается Сибирским государственным медицинским университетом с 2001 г. при поддержке ТРОО «Академия доказательной доказательной медицины».

Главный редактор – член-корреспондент РАН О.И. Уразова

Журнал зарегистрирован в Министерстве Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций.

Свидетельство ПИ № 77-7366 от 26.03.2001 г.

ISSN 1682-0363

Журнал включен в Перечень периодических научных и научно-технических изданий, выпускаемых в РФ, в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук (Перечень ВАК, редакция 01.12.2015).

Индексация:

- РИНЦ (RSCI; Science Index)
- Киберленинка
- DIRECTORY OF OPEN ACCESS JOURNALS
- WoS (ESCI) с 2016 года
- Scopus с 2018 года.

Продолжая традиции первых медицинских журналов, на

Отправить статью

Правила для авторов

Редакционная коллегия

Рецензирование

Этика публикаций

ПОПУЛЯРНЫЕ СТАТЬИ

Содержание эндотелиальной синтазы оксида азота в плазме после физических нагрузок различного характера

Том 16, № 1 (2017)



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Уразова О.И.

ОБЛАКО ТЕГОВ

адаптация артериальная гипертензия
бронхиальная астма воспаление дети

OPEN ACCESS

WILEY Crossref

АНТИПЛАГИАТ

AcademicKeys

АНРИ

CYBERLENINKA

DOAJ

LIBRARY.RU

EMERSON CROSSREF CITATION INDEX

Global PS

Google

360

NEICON

NLM Catalog

Open Archives

Research Bible

РГБ

Science Index

nmj.ru

ROAD

Russian Science Citation Index

Scopus

ULRICH'S PERIODICALS DIRECTORY

RUSSIAN SCIENCE CITATION INDEX

WorldCat

znaniy.com

ISSN 1682-0363 (print)

ISSN 1819-3684 (online)

БЮЛЛЕТЕНЬ СИБИРСКОЙ МЕДИЦИНЫ

2021. Т. 20. № 4. 1–228

Подписной индекс 10650