

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

БСМ

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

БЮЛЛЕТЕНЬ СИБИРСКОЙ МЕДИЦИНЫ

BULLETIN OF SIBERIAN MEDICINE

BSM



Том 22

№ 3. 2023

ЖУРНАЛ «БЮЛЛЕТЕНЬ СИБИРСКОЙ МЕДИЦИНЫ» ПРЕДСТАВЛЕН НА СЛЕДУЮЩИХ РЕСУРСАХ

	Крупнейшая в мире база данных рефератов и цитирований от компании Elsevier
	DOAJ – это уникальный и обширный индекс разнообразных журналов открытого доступа со всего мира
	Национальная библиографическая база данных научного цитирования российских авторов
	База российских научных медицинских журналов
	КиберЛенинка – это научная электронная библиотека, построенная на парадигме открытой науки (Open Science)
	AcademicKeys.com предоставляет ресурсы, которые объединяют и информируют академическое сообщество
	Международный центр ISSN
	Реферативно-библиографическая база данных научных публикаций российских учёных и индекс цитирования научных статей
	Электронно-библиотечная система
	Сервис предоставляет глобальный доступ к знаниям в области открытых инноваций
	Платформа, предоставляющая сервисы совместной работы с библиографическими данными, которая была создана для построения социальной сети учёных на основе их публикаций
	Citations Open – независимая некоммерческая инфраструктурная организация, занимающаяся публикацией открытых библиографических данных и данных о цитировании с использованием технологий Semantic Web (связанных данных)

bulletin.ssmu.ru

БЮЛЛЕТЕНЬ СИБИРСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Научно-практический журнал
Выходит 4 раза в год

Том 22, № 3, 2023

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.ssmu.ru>
E-mail: bulletin.tomsk@mail.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 28.09.2023 г.
Формат 60 × 84/8. Печать офсетная.
Бумага мелованная. Гарнитура «Times».
Печ. л. 21,25. Усл. печ. л. 21.
Тираж 500 экз. Заказ 673.

Цена – свободная.
Дата выхода в свет 29.09.2023.

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. Алифирова, *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)*
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. Erppel, *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 22, No. 3, 2023

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

FOUNDER AND PUBLISHER:

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

Registered by the Ministry of Mass Media
and Communications of the Russian Federation
Certificate of registration
No. 77-7366 of 26.03.2001

The journal "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 doctoral and Candidate of Sciences
theses

Bulletin of Siberian Medicine is indexed in:
Scopus
Web of Science (WoS (ESCI))
Science Index
RSCI
Ulrich's International Periodicals Directory
Cyberleninka
DOAS

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

Publisher: Siberian State Medical University.
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050,
Russian Federation.
Editors: E.E. Stepanova, Yu.P. Gotfrid
Translators: M.E. Orlova, K.Yu. Skvortsova
Electronic makeup, cover design
L.D. Krivtsova

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

Signed to print on 28.09.2023
Format 60 × 84/8. Offset print.
Coated paper. Times font.
P.s. 21,25. C.p.s. 21.
500 copies. Order No. 673.

The price – free.
Date of publication 29.09.2023.

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

© Siberian State Medical University, 2023

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)*
À.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)*
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
Брагина О.Д., Деев С.М., Гарбуков Е.Ю., Гольдберг В.Е., Чернов В.И., Толмачев В.М. Прямое сравнение диагностической эффективности радиофармацевтических препаратов на основе альтер- нативных каркасных протеинов [^{99m}Tc]Tc-ADAPT6 и [^{99m}Tc]Tc-(HE)3-G3 у больных HER2-позитивным ра- ком молочной железы	Bragina O.D., Deyev S.M., Garbukov E.Yu., Goldberg V.E., Chernov V.I., Tolmachev V.M. A direct comparison of the diagnostic efficacy of alternative scaffold-based radiopharmaceuticals [^{99m}Tc]Tc-ADAPT6 and [^{99m}Tc]Tc-(HE)3-G3 in patients with HER2-positive breast cancer
6	
Горбатовская Е.Е., Дылева Ю.А., Белик Е.В., Учасова Е.Г., Тарасов Р.С., Кашталап В.В., Груздева О.В. Клинико-прогностическая значимость лептинорези- стентности в госпитальном периоде инфаркта миокарда	Gorbatovskaya E.E., Dyleva Ya.A., Belik E.V., Uchasova E.G., Tarasov R.S., Kashtalap V.V., Gruzdeva O.V. Clinical and prognostic value of leptin resistance in the hospital period of myocardial infarction
14	
Гракова Е.В., Копьева К.В., Шилов С.Н., Бобылева Е.Т., Березикова Е.Н., Калюжнин В.В., Тепляков А.Т. Прогностическая роль гуморальных маркеров у боль- ных с дисфункцией левого желудочка, индуцированной приемом антрациклинов	Grakova E.V., Kopeva K.V., Shilov S.N., Berezikova E.N., Bobyleva E.T., Kalyuzhin V.V., Teplyakov A.T. Prognostic value of humoral markers in patients with anthracycline-related cardiac dysfunction
25	
Жукова А.Г., Казизкая А.С., Ядыкина Т.К., Гуляева О.Н. Ассоциация полиморфизмов генов <i>MnSOD</i> и <i>GPX1</i> с риском развития хронического пылевого бронхита	Zhukova A.G., Kazitskaya A.S., Yadykina T.K., Gulyaeva O.N. Association of <i>MnSOD</i> and <i>GPX1</i> gene polymorphisms with a risk of chronic dust-induced bronchitis
36	
Коненков В.И., Шевченко А.В., Прокофьев В.Ф., Трунов А.Н., Черных В.В. Конституциональные факторы риска первичной откры- тоугольной глаукомы и катаракты у европеоидного на- селения России	Konenkov V.I., Shevchenko A.V., Prokofiev V.F., Trunov A.N., Chernykh V.V. Constitutional risk factors for the development of glaucoma and cataracts in the Europioid population of Russia
43	
Мелконян К.И., Козмай Я.А., Русинова Т.В., Чупрынин Г.П., Карташевская М.И., Карташевский И.И., Сторожук С.В., Селезнева И.И., Гуревич К.Г. Применение гидрогеля на основе дермы свиньи для экспериментального лечения поверхностных ран	Melkonyan K.I., Kozmay Ya.A., Rusinova T.V., Chuprynin G.P., Kartashevskaya M.I., Kartashevsky I.I., Storozhuk S.V., Selezneva I.I., Gurevich K.G. Application of a hydrogel derived from porcine dermis for experimental treatment of superficial wounds
54	

Муслимова Э.Ф., Попова В.О., Реброва Т.Ю.,
Арчаков Е.А., Баталов Р.Е., Афанасьев С.А.

В-адренореактивность мембран эритроцитов у пациентов с дилатацией левого или правого предсердий на фоне фибрилляции предсердий

61

Muslimova E.F., Popova V.O., Rebrova T.Y.,
Archakov E.A., Batalov R.E., Afanasiev S.A.

Beta-adrenergic receptor reactivity of erythrocyte membranes in patients with left or right atrial dilatation against the background of atrial fibrillation

Пешковская А.Г., Галкин С.А., Ларионова А.В.,
Корнетов А.Н.

Распространенность симптомов генерализованного тревожного расстройства и их связь с поведенческими установками и восприятием будущего страны у российской молодежи

68

Peshkovskaya A.G., Galkin S.A., Larionova A.V.,
Kornetov A.N.

Prevalence of generalized anxiety disorder symptoms and their associations with behavioral attitudes and perception of the future in the Russian youth

Полонская Я.В., Кашитанова Е.В., Стахнёва Е.М.,
Шрамко В.С., Садовский Е.В., Ледовских С.Р.,
Щербаклова Л.В., Гарбузова Е.В.,
Худякова А.Д., Рагино Ю.И.

Уровень метаболитических гормонов у молодых людей с артериальной гипертензией на фоне абдоминального ожирения

74

Polonskaya Ya.V., Kashtanova E.V., Stakhneva E.M.,
Shramko V.S., Sadovski E.V., Ledovskikh S.R.,
Shcherbakova L.V., Garbuzova E.V.,
Khudyakova A.D., Ragino Yu.I.

The level of metabolic hormones in young people with arterial hypertension against the background of abdominal obesity

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

REVIEWS AND LECTURES

Беспалова И.Д., Романов Д.С., Денисова О.А.,
Брагина Е.Ю., Кошавцева Ю.И., Митриченко У.М.,
Тетенева А.В., Калюжина Е.В., Поровский Я.В.,
Букреева Е.Б.

Саркоидоз как ассоциированное с метаболическим синдромом заболевание

80

Bespalova I.D., Romanov D.S., Denisova O.A.,
Bragina E.Yu., Koshchavtseva Yu.I., Mitrichenko U.M.,
Teteneva A.V., Kalyuzhina E.V., Porovskiy Ya.V.,
Bukreeva E.B.

Sarcoidosis as a disease associated with metabolic syndrome

Бикбавова Г.Р., Ливзан М.А., Тихонравова Д.В.

Все, что нужно знать о саркопении: краткий гид для современного терапевта в вопросах и ответах

88

Bikbavova G.R., Livzan M.A., Tikhonravova D.V.

All you need to know about sarcopenia: a short guide for an internal medicine physician in questions and answers

Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Беспалова И.Д.,
Калюжина Е.В., Черногорюк Г.Э., Терентьева Н.Н.,
Гракова Е.В., Копьева К.В., Усов В.Ю., Гарганеева Н.П.,
Лившиц И.К., Петрова И.В., Ласукова Т.В.

Роль белков эндосаркомерного скелета в механизмах диастолической дисфункции левого желудочка: фокус на титин

98

Kalyuzhin V.V., Teplyakov A.T., Bespalova I.D.,
Kalyuzhina E.V., Chernogoryuk G.E., Terentyeva N.N.,
Grakova E.V., Kopeva K.V., Usov V.Yu., Garganeeva N.P.,
Livshits I.K., Petrova I.V., Lasukova T.V.

The role of endosarcomeric cytoskeleton proteins in the mechanisms of left ventricular diastolic dysfunction: focus on titin

Колотьева Н.А., Гильмиярова Ф.Н., Гусякова О.А.,
Семашкова Е.А.

PASS и STITCH в верификации неизвестных свойств
пирувата и лактата. Обзор литературы и фрагменты
собственных исследований

110

Kolotyeva N.A., Gilmiyarova F.N., Gussyakova O.A.,
Semashkova E.A.

The role of PASS and STITCH in the verification
of unknown properties of pyruvate and lactate.
Literature review and fragments of authors' own
research

Косарева П.В., Конев Р.А., Годовалов А.П.,
Сивакова Л.В., Самоделкин Е.И.

Возможная роль особенностей кишечного микробиома
у пациентов с колоректальным раком как причина несо-
стоятельности анастомоза

120

Kosareva P.V., Konev R.A., Godovalov A.P.,
Sivakova L.V., Samodelkin E.I.

Possible role of features of the intestinal
microbiome in patients with colorectal cancer as a
cause of anastomotic leak

Магомедова К.Ш., Быков Ю.В., Батулин В.А.

Диабетический кетоацидоз и когнитивные нарушения у
детей и подростков

132

Magomedova K.Sh., Bykov Yu.V., Baturin V.A.

Diabetic ketoacidosis and cognitive impairment in
children and adolescents

Репина Е.С., Костелей Я.В., Буреев А.Ш., Юрьев С.Ю.,
Петров И.А., Тихоновская О.А., Михеенко Г.А.

Мониторирование внутриутробного состояния плода.
История вопроса. Новые возможности фонокардиогра-
фии

141

Repina E.S., Kosteley Y.V., Bureev A.Sh., Yuriev S.Yu.,
Petrov I.A., Tikhonovskaya O.A., Mikheenko G.A.

Monitoring of the intrauterine state of the
fetus. Question history. New possibilities of
phonocardiography

Соколова Т.С., Мальчук В.Н., Зайцева А.Д.,
Федорова О.С., Карпова М.Р.

Метаболический потенциал микробиоты на фоне гель-
минтной инвазии как инструмент управления бронхи-
альной астмой

150

Sokolova T.S., Malchuk V.N., Zaytseva A.D.,
Fedorova O.S., Karpova M.R.

Metabolic potential of gut microbiota in helminth
infections as a way to achieve bronchial asthma
control

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

CLINICAL CASES

Захарьян Е.А., Шатов Д.В., Григорьев П.Е.,
Радковская М.С.

Клинический случай стентирования маммарного шунта
у пациента с повторным инфарктом миокарда передней
стенки левого желудочка

159

Zakharyan E.A., Shatov D.V., Grigoriev P.E.,
Radkovskaya M.S.

A clinical case of myocardial infarction after
coronary artery bypass grafting using the internal
mammary artery

Кайгородова Е.В., Грищенко М.Ю.

Применение многоцветной проточной цитометрии в
жидкостной биопсии рака молочной железы

165

Kaigorodova E.V., Grishchenko M.Yu.

Application of multicolor flow cytometry in liquid
biopsy of breast cancer

УДК 618.19-006.6-073.916
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-3-6-13>



Прямое сравнение диагностической эффективности радиофармацевтических препаратов на основе альтернативных каркасных протеинов [^{99m}Tc]Tc-ADAPT6 и [^{99m}Tc]Tc-(HE) $_3$ -G3 у больных HER2-позитивным раком молочной железы

Брагина О.Д.^{1,2}, Деев С.М.^{2,3}, Гарбуков Е.Ю.¹, Гольдберг В.Е.¹, Чернов В.И.^{1,2}, Толмачев В.М.^{2,4}

¹ Научно-исследовательский институт (НИИ) онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5

² Научно-исследовательский центр (НИЦ) «Онкотераностика», Национальный исследовательский Томский политехнический университет (НИ ТПУ)
Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 30

³ Институт биоорганической химии (ИБХ) им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук (РАН)
Россия, 117997, Москва, ГСП-7, ул. Миклухо-Маклая, 16/10

⁴ Уппсальский университет
Швеция, Уппсала, Segerstedthuset, DagHammar skjöldsväg, 7

РЕЗЮМЕ

Цель: проведение прямого сравнения диагностической эффективности препаратов [^{99m}Tc]Tc-ADAPT6 и [^{99m}Tc]Tc-(HE) $_3$ -G3 у больных HER2-позитивным раком молочной железы до начала системного лечения.

Материалы и методы. В исследование включены 11 больных HER2-позитивным раком молочной железы (T1–4N0–2M0–1) до начала системного лечения. Всем больным в интервале 3–4 дней выполнялись радионуклидные исследования с использованием препаратов [^{99m}Tc]Tc-ADAPT6 и [^{99m}Tc]Tc-(HE) $_3$ -G3. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография/компьютерная томография (КТ) проводилась через 2 ч для препарата [^{99m}Tc]Tc-ADAPT6 и через 4 ч для [^{99m}Tc]Tc-(HE) $_3$ -G3.

Результаты. При анализе распределения обоих препаратов больший захват нормальными тканями был отмечен в почках и печени. Опухоли молочных желез визуализировались всех случаях. Средний захват опухолью при использовании препарата [^{99m}Tc]Tc-ADAPT6 составил $4,7 \pm 2,1$, что было значительно выше, чем при [^{99m}Tc]Tc-(HE) $_3$ -G3 ($3,5 \pm 1,7$) ($p < 0,005$, парный t -тест). Соотношение опухоль/фон ($15,2 \pm 7,4$ и $19,6 \pm 12,4$ соответственно) в обоих случаях не имело статистических различий ($p > 0,05$, парный t -тест). Метастазы в печень визуализированы у пациенток № 1 и 5, что соответствовало проекции метастазов по данным КТ органов брюшной полости, выполненной с контрастированием. Аккумуляция [^{99m}Tc]Tc-ADAPT6 и [^{99m}Tc]Tc-(HE) $_3$ -G3 в проекции метастазов у обеих больных была значительно выше по сравнению с первичной опухолью (в 1,3 и 1,7 раза у пациентки № 1; в 2,2 и 3,5 раза у пациентки № 5 соответственно).

Заключение. Препараты [^{99m}Tc]Tc-ADAPT6 и [^{99m}Tc]Tc-(HE) $_3$ -G3 продемонстрировали свою эффективность в отношении визуализации первичных HER2-позитивных опухолей молочных желез. При этом аккумуляция [^{99m}Tc]Tc-ADAPT6 имела более высокие показатели накопления, что делает это соединение более перспективным диагностическим агентом.

Ключевые слова: рак молочной железы, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, компьютерная томография ОФЭКТ/КТ, DARPInG3, ADAPT6, HER2/neu

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

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках гранта Министерства науки и высшего образования (соглашение № 075-15-2022-1103) по теме «Разработка таргетных молекул на основе каркасных белков для диагностики и терапии злокачественных новообразований: тераностический подход».

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено биоэтическим комитетом НИИ онкологии Томского НИМЦ (протокол № 6 от 04.03.2022).

Для цитирования: Брагина О.Д., Деев С.М., Гарбуков Е.Ю., Гольдберг В.Е., Чернов В.И., Толмачев В.М. Прямое сравнение диагностической эффективности радиофармацевтических препаратов на основе альтернативных каркасных протеинов [^{99m}Tc]Tc-ADAPT6 и [^{99m}Tc]Tc-(HE)3-G3 у больных HER2-позитивным раком молочной железы. *Бюллетень сибирской медицины*. 2023;22(3):6–13. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-3-6-13>.

A direct comparison of the diagnostic efficacy of alternative scaffold-based radiopharmaceuticals [^{99m}Tc]Tc-ADAPT6 and [^{99m}Tc]Tc-(HE)3-G3 in patients with HER2-positive breast cancer

Bragina O.D.^{1,2}, Deyev S.M.^{2,3}, Garbukov E.Yu.¹, Goldberg V.E.¹, Chernov V.I.^{1,2}, Tolmachev V.M.^{2,4}

¹ Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMC) of the Russian Academy of Sciences 5, Kooperativny Str., Tomsk, 634009, Russian Federation

² National Research Tomsk Polytechnic University 30, Lenina Av., Tomsk, 634050, Russian Federation

³ Shemyakin – Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences 16/10, Miklukho-Maklaya Str., Moscow, 117997, Russian Federation

⁴ Uppsala University 7, Dag Hammarskjöldsväg, Segerstedthuset, Uppsala, Sweden

ABSTRACT

Aim. To perform a direct comparison of the diagnostic efficacy of [^{99m}Tc]Tc-ADAPT6 and [^{99m}Tc]Tc-(HE)₃-G3 in HER2-positive breast cancer patients before the systemic treatment.

Materials and methods. The study included 11 patients with HER2-positive breast cancer (T1–4N0–2M0–1) before the initiation of systemic treatment. All patients underwent a radionuclide examination with [^{99m}Tc]Tc-ADAPT6 and [^{99m}Tc]Tc-(HE)₃-G3 with the interval of 3–4 days. Single-photon emission computed tomography (SPECT) /computed tomography (CT) was performed 2 and 4 hours after [^{99m}Tc]Tc-ADAPT6 and [^{99m}Tc]Tc-(HE)₃-G3 administration, respectively.

Results. The analysis of [^{99m}Tc]Tc-ADAPT6 and [^{99m}Tc]Tc-(HE)₃-G3 distribution showed their high uptake in the kidneys and liver. Breast tumors were visualized in all cases. The average tumor uptake of [^{99m}Tc]Tc-ADAPT6 was 4.7 ± 2.1 , which was significantly higher than in the [^{99m}Tc]Tc-(HE)₃-G3 injection (3.5 ± 1.7) ($p < 0.005$, paired t -test). The tumor-to-background ratio (15.2 ± 7.4 and 19.6 ± 12.4 , respectively) had no statistical differences in both cases ($p > 0.05$, paired t -test). Liver metastases were visualized in patients 1 and 5 and corresponded to the projection of metastases according to contrast-enhanced abdominal CT. The accumulation of [^{99m}Tc]Tc-ADAPT6 and [^{99m}Tc]Tc-(HE)₃-G3 in the projection of metastases in both cases was significantly higher compared to the primary tumor (1.3 and 1.7 times higher in patient 1; 2.2 and 3.5 times higher in patient 5, respectively).

Conclusion. Both [^{99m}Tc]Tc-ADAPT6 and [^{99m}Tc]Tc-(HE)₃-G3 demonstrated the diagnostic efficacy in visualizing a primary HER2-positive tumor in breast cancer patients. However, [^{99m}Tc]Tc-ADAPT6 had higher accumulation values, which makes it a more promising diagnostic agent.

Keywords: breast cancer, SPECT / CT, ADAPT6, DARPInG3, HER2/neu

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 grant of the Ministry of Science and Higher Education (agreement No. 075-15-2022-1103) within the topic “Development of scaffold-based target molecules for the diagnosis and treatment of cancer: a theranostic approach”.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the Bioethics Committee at Cancer Research Institute of Tomsk NRMC (Protocol No. 6 of 04.03.2022). All patients signed an informed consent to participate in the study.

For citation: Bragina O.D., Deyev S.M., Garbukov E.Yu., Goldberg V.E., Chernov V.I., Tolmachev V.M. A direct comparison of the diagnostic efficacy of alternative scaffold-based radiopharmaceuticals [^{99m}Tc]Tc-ADAPT6 and [^{99m}Tc]Tc-(HE)₃-G3 in patients with HER2-positive breast cancer. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2023;22(3):6–13. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-3-6-13>.

ВВЕДЕНИЕ

Гиперэкспрессия рецептора эпидермального фактора роста 2-го типа (HER2/neu) встречается у 20–25% больных раком молочной железы (РМЖ) и является показанием для назначения таргетной терапии, что существенно улучшает показатели общей и безрецидивной выживаемости у данной категории пациентов [1, 2]. Несмотря на доступность и распространенность активно применяющихся иммуногистохимического исследования (ИГХ) и флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH), до сих пор существуют проблемы, которые существенно ограничивают оценку статуса HER2/neu у больных РМЖ. В частности, очевидной остается невозможность одномоментной оценки распространенности опухолевого процесса и молекулярного анализа выявленных очагов, что в большей степени обусловлено трудностями или невозможностью выполнения core-биопсии [3, 4].

Одним из вариантов решения данных проблем является таргетная радионуклидная диагностика [5], активно изучающаяся в настоящее время и использующая в качестве «нацеливающего» модуля альтернативные каркасные протеины, имеющие оптимальные характеристики для доставки радиоизотопов к опухолевым клеткам [6–8]. Так, результаты выполненных I фаз клинических исследований радиофармацевтических препаратов [^{99m}Tc]Tc-ADAPT6 (ClinicalTrials.govIdentifier:NCT03991260) и [^{99m}Tc]Tc-(HE)₃-G3 (ClinicalTrials.govID: NCT04277338) у больных РМЖ продемонстрировали хорошую переносимость и отсутствие побочных реакций как на момент введения соединений, так и за весь период наблюдений. Также в обоих случаях были показаны различия в накоплении препаратов у больных с HER2-позитивными и HER2-негативными опухолями молочной железы ($p < 0,05$, тест Манна – Уитни) и

выявлены оптимальные дозировки и сроки исследования после введения меченных протеинов: 500 мкг и 2 ч для [^{99m}Tc]Tc-ADAPT6 и доза 3 000 мкг и 4 ч после введения для [^{99m}Tc]Tc-(HE)₃-G3 [9, 10].

Результаты доклинического анализа непосредственного сравнения препаратов [^{99m}Tc]Tc-ADAPT6 и [^{99m}Tc]Tc-(HE)₃-G3 продемонстрировали высокий захват обоих соединений HER2-позитивной клеточной линией SKOV-3 по сравнению с HER2-негативной линией MDA-MB-468 [11].

Целью настоящего исследования явилось проведение непосредственного сравнения диагностической эффективности препаратов [^{99m}Tc]Tc-ADAPT6 и [^{99m}Tc]Tc-(HE)₃-G3 у больных HER2-позитивным РМЖ до начала системного лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование одобрено биоэтическим комитетом НИИ онкологии Томского НИМЦ (протокол № 6 от 04.03.2022) и прошло регистрацию перед началом набора пациентов (ClinicalTrials.govIdentifier: NCT05376644). В исследование включены 11 больных РМЖ (T1–4N0–3M0–1) с гиперэкспрессией HER2/neu в первичной опухоли до начала химио-, таргетной терапии (таблица). Всеми пациентами подписано информированное согласие на участие в исследовании.

У всех больных статус экспрессии HER2/neu был установлен по данным ИГХ биопсийного материала первичной опухоли согласно критериям American Society of Clinical Oncology and College of American Pathologists (ASCO/CAP, 2018). Опухоли классифицировались как HER2-позитивные при ИГХ счете, соответствующем значению 3+. Исследование выполнялось по стандартной методике. Поражение лимфатических узлов у всех больных было подтверждено результатами гистологического исследования.

Т а б л и ц а

Характеристика больных раком молочной железы до введения $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-ADAPT6}$ и $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-(HE)}_3\text{-G3}$				
Номер пациента	Возраст, лет	HER2 в первичной опухоли до визуализации (ИГХ)	Рецепторный статус первичной опухоли	Клиническая стадия до визуализации
1	61	3+ (ИГХ)	РЭ +; РП +; Ki67 40%	IV (T4N3M1)
2	48	3+ (ИГХ)	РЭ +; РП +; Ki67 18%	IIb (T2N1M0)
3	26	3+ (ИГХ)	РЭ +; РП +; Ki67 45%	IIb (T2N1M0)
4	49	3+ (ИГХ)	РЭ +; РП +; Ki67 20%	I (T1N0M0)
5	41	3+ (ИГХ)	РЭ +; РП +; Ki67 45%	IV (T1N1M1)
6	65	3+ (ИГХ)	РЭ +; РП +; Ki67 60%	IIb (T2N1M0)
7	59	3+ (ИГХ)	РЭ –; РП –; Ki67 55%	IIa (T1N1M0)
8	55	3+ (ИГХ)	РЭ –; РП –; Ki67 18%	IIb (T2N1M0)
9	38	3+ (ИГХ)	РЭ +; РП + Ki67 25%	IIb (T2N1M0)
10	65	3+ (ИГХ)	РЭ –; РП –; Ki67 18%	I (T1N0M0)
11	63	3+ (ИГХ)	РЭ +; РП + Ki67 10%	I (T1N0M0)

Примечание. РЭ – рецепторы эстрогенов, РП – рецепторы прогестерона, Ki67 маркер клеточной пролиферации.

До начала лечения все больные прошли маммографию (Giotto Image), остеосцинтиграфию с ^{99m}Tc -пирофосфатом (Siemens Symbia Intevo Bold), компьютерную томографию органов грудной клетки (Siemens Somatom Emotions 16 ECO) и ультразвуковое исследование (УЗИ) молочных желез, регионарных лимфатических узлов и печени (GELOGIQE9). Пациенткам № 1 и 5 дополнительно выполнялась компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости с контрастированием. Размер первичной опухоли и метастатических лимфатических узлов устанавливался согласно результатам УЗИ.

Радионуклидные исследования. Приготовление препаратов $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-ADAPT6}$ и $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-(HE)}_3\text{-G3}$ осуществлялось в асептических условиях на базе отделения радионуклидной терапии и диагностики НИИ онкологии Томского НИМЦ непосредственно перед исследованием. Мечение осуществлялось по методикам, описанным ранее [12, 13]. Радиохимический выход для соединения $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-ADAPT6}$ составил $97 \pm 1\%$; для $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-(HE)}_3\text{-G3}$ – $97 \pm 2\%$. Доза протеинов составила 500 мкг для $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-ADAPT6}$ и 3 000 мкг для $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-(HE)}_3\text{-G3}$. У всех больных проводились последовательные внутривенные инъекции готовых соединений $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-ADAPT6}$ и $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-(HE)}_3\text{-G3}$ с интервалом 3–4 дня.

Всем больным выполнялась однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ)/КТ органов грудной клетки с использованием гамма-камеры Siemens Symbia Intevo Boldscanner, оснащенной низкоэнергетическим коллиматором высокого разрешения. ОФЭКТ/КТ сканы проводились через 2 ч после введения $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-ADAPT6}$ и через 4 ч после $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-(HE)}_3\text{-G3}$. Изображения SPECT были восстановлены с использованием протокола реконструкции xSPECT (Siemens, Германия), основанного

на методе упорядоченного подмножества сопряженного градиента (OSCG). Использовался фильтр 3D Gaussian FWHM 10 мм (мягкие ткани). Изображения были обработаны с использованием фирменного программного пакета Syngo.via (Siemens, Германия).

Максимальные стандартные значения поглощения, нормализованные к поверхности тела (SUVmax), были рассчитаны для первичных опухолей и печени. SUVmax также определялись в контралатеральных симметричных областях молочных желез для расчета соотношения опухоли/фон, а также в областях печени, свободных от метастазов, для расчета соотношения печень/метастаз. Для оценки поглощения в нормальных органах, которое может способствовать возникновению фона в типичных местах метастазирования, SUVmax также измеряли в не вовлеченных лимфатических узлах, легких (S3 правого легкого в проекции дуги аорты) и костях (пять грудных позвонков).

Данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее значение, m – стандартная ошибка среднего значения. Для сравнения значений поглощения и производных параметров использовался парный t -тест. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех 11 пациенток по результатам ИГХ был установлен диагноз HER2-позитивный рак молочной железы (3+). У двух пациенток (№ 1 и 5) были выявлены метастазы в печени. При анализе распределения обоих препаратов больший захват нормальными тканями был отмечен в почках и печени, при этом больший захват в печени был выявлен при использовании $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-(HE)}_3\text{-G3}$ (распределение представлено на рис. 1). Поглощение $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-ADAPT6}$

(SUVmax $0,3 \pm 0,1$) в контралатеральном участке молочной железы было значительно выше, чем поглощение $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}-(\text{HE})_3\text{-G3}$ (SUVmax $0,2 \pm 0,1$) ($p < 0,01$, парный t -тест). В то же время захват обоих препаратов не отличался в не вовлеченных в опухолевый процесс лимфатических узлах ($p > 0,05$, парный t -тест). Аккумуляция препарата в неизме-

ненной ткани легких составила $0,4 \pm 0,2$ для $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-ADAPT6}$ и $0,4 \pm 0,1$ для $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}-(\text{HE})_3\text{-G3}$; в костях – $0,6 \pm 0,2$ и $0,9 \pm 0,5$, что, по данным статистического анализа, не имело значительной разницы ($p > 0,05$, парный t -тест) (рис. 2). Аккумуляция препарата также визуализировалась в слюнных и щитовидной железах.

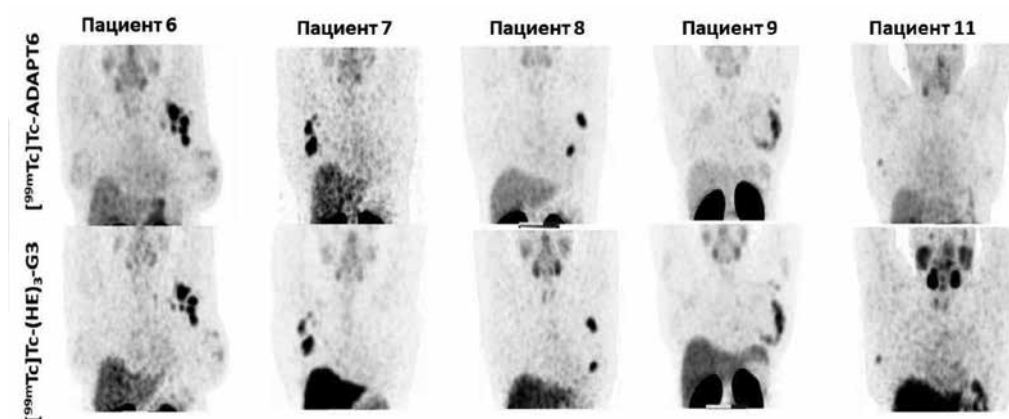


Рис. 1. Сравнение ОФЭКТ/КТ с использованием препаратов $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-ADAPT6}$ и $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}-(\text{HE})_3\text{-G3}$ у больных HER2-положительным РМЖ (шкала SUV 6.8 на всех снимках)

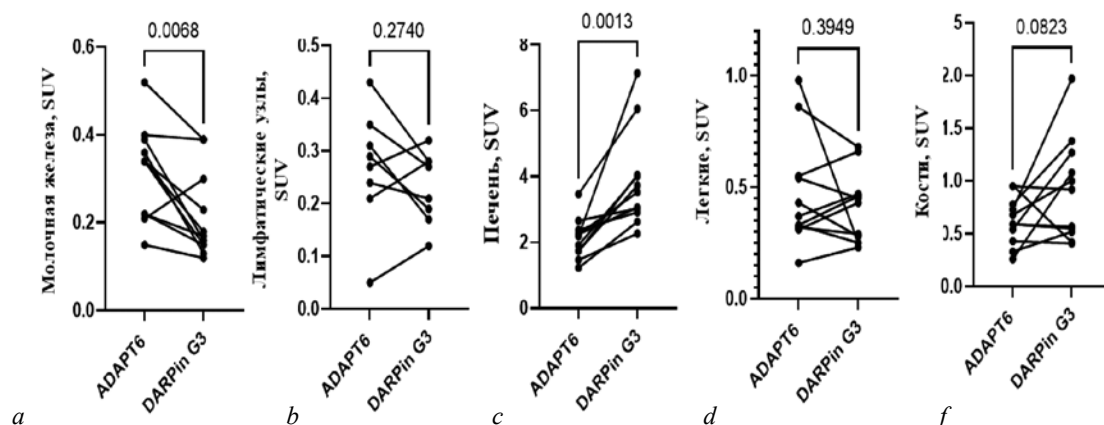


Рис. 2. Аккумуляция (SUV) препаратов $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-ADAPT6}$ и $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}-(\text{HE})_3\text{-G3}$ нормальными тканями: *a* – молочная железа; *b* – непораженные лимфатические узлы; *c* – печень; *d* – легкие (сегмент S3 правого легкого в проекции дуги аорты); *f* – кости (5-й грудной позвонок)

Опухоли молочных желез визуализировались при использовании обоих препаратов. Средний захват опухолью препарата $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-ADAPT6}$ составил $4,7 \pm 2,1$, что было значительно выше, чем при применении $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}-(\text{HE})_3\text{-G3}$ ($3,5 \pm 1,7$) ($p < 0,005$, парный t -тест). В то же время соотношение опухоль/фон ($15,2 \pm 7,4$ и $19,6 \pm 12,4$ соответственно) при использовании обоих соединений не имело статистических различий ($p > 0,05$, парный t -тест) (рис. 3).

Также при использовании обоих препаратов у всех больных определялись метастатические лимфатические узлы (рис. 4).

Метастазы в печень были визуализированы у пациенток № 1 и 5 при использовании обоих препаратов и соответствовали проекции метастазов по данным компьютерной томографии органов брюшной полости, выполненной с контрастированием (рис. 5). В обоих случаях морфологическая верификация очагов не выполнялась в связи с отказом пациенток от выполнения биопсии. Интересно, что аккумуляция $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-ADAPT6}$ и $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}-(\text{HE})_3\text{-G3}$ в проекции метастазов у обеих больных была значительно выше по сравнению с первичной опухолью (в 1,3 и 1,7 раза у пациентки № 1; в 2,2 и 3,5 раза у пациентки № 5 соответственно).

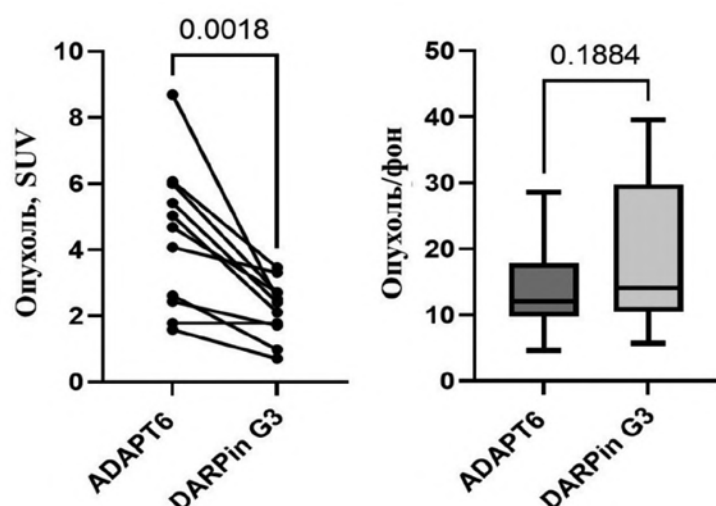


Рис. 3. Аккумуляция (SUV) препаратов $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-ADAPT6}$ и $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}-(\text{HE})_3\text{-G3}$ в первичных опухолях и симметричных участках противоположной молочной железы у больных HER2-положительным РМЖ

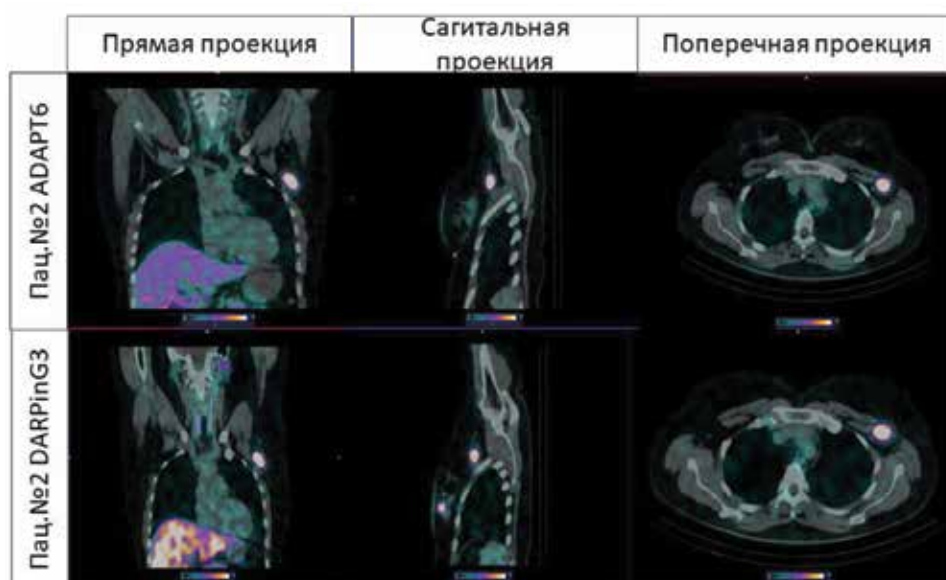


Рис. 4. Накопление препаратов $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-ADAPT6}$ и $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}-(\text{HE})_3\text{-G3}$ в метастатических лимфатических узлах у больной HER2-положительным РМЖ № 2

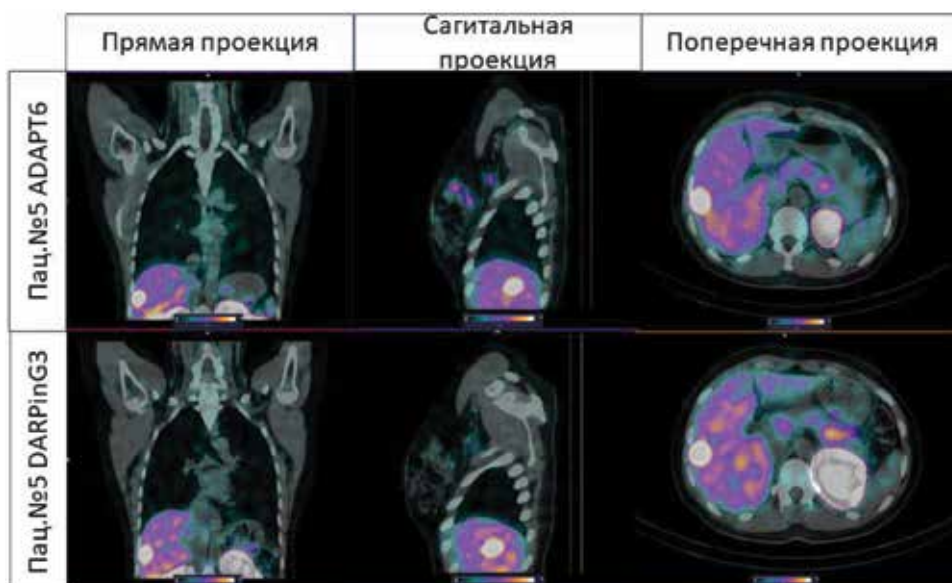


Рис. 5. Накопление препаратов $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-ADAPT6}$ (a) и $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}-(\text{HE})_3\text{-G3}$ (b) в первичных опухолях и метастазах в печень у больных HER2-положительным РМЖ

ОБСУЖДЕНИЕ

Выполненная I фаза клинических исследований препаратов [^{99m}Tc]Tc-ADAPT6 и [^{99m}Tc]Tc-(HE)₃-G3 наглядно продемонстрировала возможность их применения не только в качестве визуализирующих первичную опухоль агентов, но и в качестве маркеров, позволяющих эффективно оценивать статус рецептора эпидермального фактора роста 2-го типа у больных РМЖ [9, 10]. Учитывая результаты обоих анализов, естественным образом возникла необходимость прямого сравнения обоих препаратов путем проведения комплекса доклинических и клинических исследований. Резюмируя полученные данные, препарат [^{99m}Tc]Tc-ADAPT6 показал свою наибольшую эффективность в отношении оценки статуса HER2/neu у больных РМЖ и, соответственно, их отбора для проведения таргетной терапии. В то же время [^{99m}Tc]Tc-(HE)₃-G3 показал свою чувствительность к изменению (снижению) уровня экспрессии HER2/neu в ответ на таргетную терапию трастузумабом, в связи с чем он может использоваться для раннего ответа на проводимое системное лечение [11].

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Han L., Li L., Wang N., Xiong Y., Li Y., Gu Y. Relationship of epidermal growth factor receptor expression with clinical symptoms and metastasis of invasive breast cancer. *Interferon Cytokine Res.* 2018;38(12):578–582. DOI: 10.1089/jir.2018.0085.
2. Pernas S., Tolane S.M. HER2-positive breast cancer: new therapeutic frontiers and overcoming resistance. *Ther. Adv. Med. Oncol.* 2019;11:1758835919833519. DOI: 10.1177/1758835919833519.
3. Wolff A.C., Hammond M.E.H., Allison K.H., Harvey B.E., Mangu P.B., Bartlett J.M. et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American society of clinical oncology/ College of American pathologist clinical practice guideline focused update. *Pathol. Lab. Med.* 2018;142(11):1364–1382. DOI: 10.5858/arpa.2018-0902-SA.
4. Lower E.E., Khan S., Kennedy D., Baughman R.P. Discordance of the estrogen receptor and HER-2/neu in breast cancer from primary lesion to first and second metastatic site.

- Breast Cancer – Targets and Therapy.* 2017;9:515–520. DOI: 10.2147/BCTT.S137709.
5. Bragina O.D., Deyev S.M., Chernov V.I., Tolmachev V.M. Evolution of targeted radionuclide diagnosis of HER2-positive breast cancer. *Acta Naturae.* 2022;14(2):4–15. DOI: 10.32607/actanaturae.11611.
 6. Shilova O.N., Deyev S.M. DARPin: Promising scaffolds for theranostics. *Acta Naturae.* 2019;11(4):42–53. DOI: 10.32607/20758251-2019-11-4-42-53/
 7. Брагина О.Д., Чернов В.И., Зельчан Р.В., Синилкин И.Г., Медведева А.А., Ларкина М.С. Альтернативные каркасные белки в радионуклидной диагностике злокачественных образований. *Бюллетень сибирской медицины.* 2019;18(3):125–133. DOI: 10.20538/1682-0363-2019-3-125-133/
 8. Tolmachev V., Orlova A., Sorensen J. The emerging role of radionuclide molecular imaging of HER2 expression in breast cancer. *Semin. Cancer Biol.* 2021;72:185–197. DOI: 10.1016/j.semcancer.2020.10.005/
 9. Брагина О.Д., Чернов В.И., Гарбуков Е.Ю., Дорошенко А.В., Воробьева А.Г., Орлова А.М. и др. Возможности радионуклидной диагностики Her2-позитивного рака молочной железы с использованием меченных технецием-99m таргетных молекул: первый опыт клинического применения. *Бюллетень сибирской медицины.* 2021;20(1):23–30. DOI: 10.20538/1682-0363-2021-1-23-30.
 10. Bragina O., Chernov V., Schulga A., Konovalova E., Garbukov E., Vorobyeva A. et al. Phase I trial of ^{99m}Tc-(HE)₃-G3, a DARPin-based probe for imaging of HER2 expression in breast cancer. *Journal of Nuclear Medicine.* 2022;63(4):528–535. DOI: 10.2967/jnumed.121.262542.
 11. Tolmachev V., Bodenko V., Oroujeni M., Deyev S., Konovalova E., Shulga A. et al. Direct *in vivo* comparison of ^{99m}Tc-labeled scaffold proteins, DARPin G3 and ADAPT6, for visualization of HER2 expression and monitoring of early response for trastuzumab therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(23):15181. DOI: 10.3390/ijms232315181.
 12. Lindbo S., Garousi J., Åstrand M., Honarvar H., Orlova A., Hober S. et al. Influence of histidine-containing tags on the biodistribution of ADAPT scaffold proteins. *Bioconjug Chem.* 2016;27(3):716–726. DOI: 10.1021/ACS.BIOCONJCHEM.5B00677.
 13. Vorobyeva A., Schulga A., Konovalova E. et al. Optimal composition and position of histidine-containing tags improves biodistribution of ^{99m}Tc-labeled DARPin G3. *Sci. Rep.* 2019;9(1):9405. DOI: 10.1038/S41598-019-45795-8.

Вклад авторов

Брагина О.Д., Чернов В.И., Деев С.М., Толмачев В.М., Гарбуков Е.Ю., Гольдберг В.Е. – разработка концепции и дизайна или анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи.

Информация об авторах

Брагина Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, врач-онколог, вед. науч. сотрудник, отделение радионуклидной терапии и диагностики, НИИ онкологии, Томский НИМЦ; ст. науч. сотрудник, НИЦ «Онкотераностика», НИ ТПУ, г. Томск, bragina_od@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5281-7758>

Деев Сергей Михайлович – д-р биол. наук, профессор, академик РАН, руководитель отделения молекулярной иммунологии, ИБХ РАН, г. Москва, deev_sm@tpu.ru, <http://orcid.org/0000-0002-3952-0631>

Гарбуков Евгений Юрьевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, отделение общей онкологии, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск, jrmaximum9@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-6016-7078>

Гольдберг Виктор Евгеньевич – д-р мед. наук, профессор, зав. отделением химиотерапии, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск, goldbergve@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4753-5283>

Чернов Владимир Иванович – д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, руководитель отделения радионуклидной терапии и диагностики, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск, chernov@tnimc.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5524-9546>

Толмачев Владимир Максимилианович – д-р мед. наук, профессор, руководитель лаборатории иммунологии, генетики и патологии, Уппсальский университет, Швеция, г. Уппсала; руководитель НИЦ «Онкотераностика», НИ ТПУ, г. Томск, Vladimir.tolmachev@igp.uu.se, <http://orcid.org/0000-0002-6122-1734>

(✉) **Брагина Ольга Дмитриевна**, bragina_od@mail.ru

Поступила в редакцию 02.02.2023;
одобрена после рецензирования 15.03.2023;
принята к публикации 23.03.2022

УДК 616.127-005.8-037:616-056.25
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-3-14-24>



Клинико-прогностическая значимость лептинорезистентности в госпитальном периоде инфаркта миокарда

Горбатовская Е.Е.¹, Дылева Ю.А.¹, Белик Е.В.¹, Учасова Е.Г.¹,
Тарасов Р.С.¹, Кашталап В.В.¹, Груздева О.В.^{1,2}

¹ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (НИИ КПССЗ)
Россия, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6

² Кемеровский государственный медицинский университет (КемГМУ)
Россия, 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а

РЕЗЮМЕ

Цель: оценить распространенность лептинорезистентности (ЛР) и ее клинико-прогностическую значимость во взаимосвязи с метаболическими нарушениями и особенностями провоспалительного статуса в госпитальном периоде инфаркта миокарда (ИМ).

Материалы и методы. В исследование включены 114 мужчин с установленным диагнозом ИМ с подъемом сегмента ST. Пациентам на 1-е и 12-е сут ИМ измеряли концентрацию лептина, рецептора лептина, рассчитывали индекс свободного лептина (ИСЛ). Лептинорезистентность фиксировали при уровне лептина более 6,45 нг/мл и ИСЛ более 25. Проведен сравнительный анализ клинико-анамнестических характеристик, биохимических показателей и кардиоваскулярного прогноза между пациентами с наличием ЛР и без ЛР. Статистическую обработку данных проводили с использованием программного пакета Statistica 10.0 и SPSS 17.0 for Windows.

Результаты. Распространенность ЛР в госпитальном периоде ИМ составила 64%. Лептинорезистентность ассоциирована с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) – наследственная отягощенность по сердечно-сосудистой патологии, артериальная гипертензия, дислипидемия, ожирение. У пациентов с ЛР наблюдались равные доли поражения передней и задней стенки левого желудочка. Наличие ЛР сопровождалось статистически значимым увеличением содержанием глюкозы, свободных жирных кислот и интерлейкина-6 в 1-е сут ИМ, инсулина, С-пептида, фактора некроза опухоли альфа и ингибитора активатора плазминогена 1-го типа на протяжении всего госпитального периода. Пациенты с ЛР характеризовались многососудистым и более тяжелым поражением коронарного русла, были чаще подвержены ранней постинфарктной стенокардии, рецидиву ИМ, нарушениям ритма и проводимости в госпитальном периоде ИМ.

Заключение. Для пациентов с ИМ характерна высокая распространенность ЛР в госпитальном периоде. Лептинорезистентность ассоциирована с факторами риска ССЗ, нарушениями метаболизма, формированием инсулинорезистентности, усилением провоспалительных и протромбогенных факторов. Выявленные особенности при наличии ЛР, вероятно, могут способствовать развитию неблагоприятных кардиоваскулярных событий в госпитальном периоде ИМ.

Ключевые слова: лептин, рецептор лептина, лептинорезистентность, госпитальный период, инфаркт миокарда

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

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2022-0002 «Разработка инновационных моделей управления риском развития болезней системы кровообращения с учетом коморбидности на основе изучения фундаментальных, клинических, эпидемио-

логических механизмов и организационных технологий медицинской помощи в условиях промышленного региона Сибири».

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ.

Для цитирования: Горбатовская Е.Е., Дылева Ю.А., Белик Е.В., Учасова Е.Г., Тарасов Р.С., Кашталап В.В., Груздева О.В. Клинико-прогностическая значимость лептинорезистентности в госпитальном периоде инфаркта миокарда. *Бюллетень сибирской медицины*. 2023;22(3):14–24. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-3-14-24>.

Clinical and prognostic value of leptin resistance in the hospital period of myocardial infarction

Gorbatovskaya E.E.¹, Dyleva Ya.A.¹, Belik E.V.¹, Uchasova E.G.¹,
Tarasov R.S.¹, Kashtalap V.V.¹, Gruzdeva O.V.^{1,2}

¹ Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases
6, Sosnoviy Blvd, Kemerovo, 650002, Russian Federation

² Kemerovo State Medical University
22a, Voroshilova Str., Kemerovo, 650056, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To evaluate the prevalence of leptin resistance (LR) and its clinical and prognostic value in association with metabolic disorders and features of the proinflammatory state in the hospital period of myocardial infarction.

Materials and methods. The study included 114 men diagnosed with ST segment elevation myocardial infarction (MI). On day 1 and 12 of MI, the levels of leptin and leptin receptor were measured in patients, and the free leptin index (FLI) was calculated. Leptin resistance (LR) was recorded at leptin > 6.45 ng / ml and FLI > 25. A comparative analysis of clinical and anamnestic characteristics, biochemical parameters, and cardiovascular prognosis was carried out between patients with and without LR. Statistical data processing was carried out using the Statistica 10.0 software package and SPSS 17.0 for Windows.

Results. The prevalence of LR in the hospital period of MI was 64%. LR was associated with cardiovascular pathology in the family history, arterial hypertension, dyslipidemia, and obesity. The presence of LR was accompanied by a significant increase in the level of glucose, free fatty acids (FFA), and interleukin (IL)-6 on day 1 of MI and by a significant rise in insulin, C-peptide, tumor necrosis factor (TNF)-alpha, and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) throughout the hospital stay. Patients with LR were characterized by multi-vessel and more severe lesions of the coronary bed and were more often subject to early post-infarction angina, recurrent MI, rhythm and conduction disturbances during hospital stay for MI.

Conclusion. Patients with MI are characterized by high prevalence of LR during the hospital stay. LR is associated with cardiovascular risk factors, metabolic disorders, formation of insulin resistance, and increased proinflammatory and prothrombotic factors. The identified features in the presence of LR probably contribute to the development of adverse cardiovascular events in the hospital period of MI.

Keywords: leptin, leptin resistance, hospital period, myocardial infarction

Conflict of interests. 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 fundamental topic of Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases No. 0419-2022-0002 “Development of innovative models for managing the risk of cardiovascular diseases with account of comorbidity based on the study of fundamental, clinical, and epidemiological mechanisms and organizational technologies of medical care provision in the conditions of the industrial Siberian region”.

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 the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases.

For citation: Gorbatovskaya E.E., Dyleva Ya.A., Belik E.V., Uchasova E.G., Tarasov R.S., Kashtalap V.V., Gruzdeva O.V. Clinical and prognostic value of leptin resistance in the hospital period of myocardial infarction. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2023;22(3):14–24. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-3-14-24>.

ВВЕДЕНИЕ

Лептин исторически является одним из наиболее важных адипокинов, играющих ключевую роль в центральном контроле энергетического метаболизма. Кроме основного действия лептин обладает множеством плеотропных эффектов, в том числе и на сердечно-сосудистую систему (ССС). На протяжении многих лет учеными широко обсуждается роль лептина при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ). Повышенный уровень лептина на ССС оказывает действия, которые потенциально являются атерогенными, тромботическими и ангиогенными. Высокие концентрации лептина стимулируют пролиферацию и гипертрофию гладкомышечных клеток в стенке сосуда и накопление сложных эфиров холестерина в пенистых клетках. Также усиливает провоспалительную активность интерлейкина-6 (ИЛ-6), активизирует агрегацию тромбоцитов [1]. Вызванная лептином секреция альдостерона вносит свой вклад в гипертензию и эндотелиальную дисфункцию [2]. Однако большая часть данных получена на клеточных и животных моделях, следовательно, роль лептина в ССС человека, а также влияет ли лептин на сердечную функцию напрямую или действует через регулируемый лептин нейрогуморальный путь, остаются неясными.

Относительно недавно в современной литературе стал обсуждаться феномен лептинорезистентности (ЛР). Лептинорезистентность – это состояние, которое развивается вследствие дефекта передачи внутриклеточных сигналов на уровне рецептора к лептину или на фоне снижения транспорта лептина через гематоэнцефалический барьер. В результате лептин не способен оказывать физиологические эффекты, несмотря на его повышенный уровень [3]. В сердечно-сосудистой системе резистентность к лептину оказывает неблагоприятное влияние на реакцию сердца на стрессовые состояния и способствует ремоделированию сердца [4]. Отсутствие на сегодняшний день точных критериев оценки наличия ЛР затрудняет изучение данного явления. В результате данных, касающихся вклада ЛР в развитие и прогноз ССЗ, в частности инфаркта миокарда (ИМ), немногочисленно, кроме того, они крайне противоречивы.

Цель исследования: оценить распространенность ЛР и ее клинико-прогностическую значимость во взаимосвязи с метаболическими нарушениями и

особенностями провоспалительного статуса в госпитальном периоде ИМ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в соответствии с принципами, изложенными в Хельсинкской декларации, и одобрено локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ. В исследование включено 114 мужчин с установленным диагнозом ИМ с подъемом сегмента ST. Средний возраст больных составил 60,0 [56,0; 70,0] лет. Критериями исключения являлись возраст более 75 лет, а также наличие сопутствующих клинических состояний, таких как анемия, сахарный диабет 1-го и 2-го типов, онкологические и аутоиммунные заболевания, почечная и печеночная недостаточность. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

У обследованных лиц преобладающими анамнестическими факторами риска ИМ явились артериальная гипертензия (АГ), курение, стенокардия в анамнезе, а также наличие отягощенной наследственности по сердечно-сосудистой патологии. Более 60% пациентов имели избыточную массу тела и разную степень ожирения. Из особенностей развившегося ИМ – преобладание Q-образующего ИМ и равные доли поражения передней и задней стенки левого желудочка (ЛЖ). Сохраненную фракцию выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) имели около 65% пациентов с ИМ (табл. 1).

Таблица 1

Клиническая и анамнестическая характеристика обследованных пациентов, n = 114		
Показатель	Абсолютное значение	Относительное значение, %
Возраст, лет, Me [Q ₁ ; Q ₃]	60,0 [56,0; 70,0]	
Анамнез		
Отягощенная наследственность по ССЗ	52	45,6
Курение	58	50,8
АГ в анамнезе	102	89,9
Дислипидемия в анамнезе	20	17,5
Клиника стенокардии до ИМ	54	47,4
ИМ в анамнезе	31	27,2
ХСН в анамнезе	9	7,9
ИМТ		
До 25 кг/м ² ;	38	33,3
25,0–29,9 кг/м ² ;	54	47,4
30,0–39,9 кг/м ²	22	19,3

Окончание табл. 1

Поражение коронарного русла		
1-сосудистое поражение КА	64	56,1
2-сосудистое поражение КА	35	30,7
Многососудистое поражение КА	15	13,2
ИМ		
Q-образующий	96	84,2
Q-необразующий	18	15,8
Локализация:		
– передняя стенка ЛЖ;	50	43,9
– задняя стенка ЛЖ;	55	48,2
– задняя стенка ЛЖ и ПЖ	9	7,9
ФВ ЛЖ		
<50%	74	64,9%
40–49%	34	29,8%
>40%	6	5,3%

Всем пациентам на 1-е и 12-е сут ИМ определяли концентрацию лептина и рецептора к лептину с помощью иммуноферментного анализа с применением стандартных тест-систем (BioVendor, Чехия; eBioscience, Австрия). Рассчитывали значение индекса свободного лептина (ИСЛ) как отношение концентрации лептина (нг/мл) к концентрации растворимого рецептора к лептину (нг/мл), умноженное на 100. Лептинорезистентность фиксировали при уровне лептина более 6,45 нг/мл и ИСЛ более 25 [5].

Был проведен сравнительный анализ показателей метаболического профиля, провоспалительно-го и адипокинового профилей между пациентами с наличием ЛР и без ЛР. Оценка уровня глюкозы, липидного спектра (общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеинов низкой плотности, холестерина липопротеинов высокой плотности), С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови была произведена с помощью стандартных тест-систем фирмы Thermo Fisher Scientific на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30i (Финляндия). Содержание С-пептида, инсулина, ИЛ-6, ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (ИАП-1), фактора некроза опухоли-альфа (ФНО α) в сыворотке крови определено с помощью иммуноферментного анализа с применением стандартных тест-систем (BioVendor, Чехия; eBioscience, Austria; Cloud-Clone Corp., США) по протоколу, установленному производителем. Для оценки инсулинорезистентности (ИР) был вычислен индекс QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index). $QUICKI = 1/[\log(I0) + \log(G0)]$, где I0 – базальная гликемия (ммоль/л); G0 – базальная инсулинемия (мМЕ/мл). Оценена выраженность ИР, согласно А. Katz и соавт. [6], среднее значение QUICKI, равное $0,382 \pm 0,007$, свидетельствует о нормальной тканевой чувствительности

к инсулину; значения QUICKI, равные $0,331 \pm 0,010$ и $0,304 \pm 0,007$, говорят об умеренной и выраженной степени тканевой ИР соответственно.

Коронароангиография была проведена с использованием методики М.Р. Judkins на ангиографической установке Innova (США). В качестве рентгеноконтрастного вещества был применен ксенетикс-350. Для оценки выраженности поражения коронарного русла была использована балльная шкала SYNTAX Score. Неблагоприятный исход в течение раннего госпитального периода фиксировали при развитии ранней постинфарктной стенокардии (РПИС), рецидиве ИМ, жизнеугрожающих нарушениях ритма сердца и проводимости.

Всем пациентам в качестве реперфузионной терапии применяли первичное чрескожное коронарное вмешательство со стентированием инфаркт-зависимой артерии. Проводилась непрерывная 24-часовая инфузия нитроглицерина и гепарина в стандартных дозировках под контролем гемодинамики и показателей активированного частичного тромбопластинного времени. На протяжении периода наблюдения в стационаре применялись β -адреноблокаторы (у 100% пациентов), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (89,4%), блокаторы Са-каналов (88,5%), диуретики (31,7%), нитраты (17,3%), аспирин (98%), гепарин (100%), клопидогрель (100%), статины (100%).

Статистическая обработка данных проведена с использованием программы Statistica 10.0 и SPSS 17.0 for Windows. Для оценки характера распределения в совокупности по выборочным данным использовали тест Колмогорова – Смирнова. Результаты представлены в виде медианы интерквартильного размаха $Me [Q_1; Q_3]$. Для сравнения двух независимых групп использовали U-критерий Манна – Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Частотный анализ проведен с использованием таблиц сопряженности 2×2 . С помощью логистического регрессионного анализа с вычислением отношения шансов (ОШ) и 95%-го доверительного интервала (ДИ). Во всех процедурах статистического анализа различия считали статистически значимыми при достижении уровня значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У пациентов с ИМ в целом по группе в течение всего периода наблюдения отмечалось повышенное содержание лептина относительно референтного интервала 2,0–5,6 нг/мл. Так, на 1-е и 12-е сут заболевания концентрация лептина у пациентов с ИМ была равна 11,6 [6,6; 20,5] нг/мл и 11,5 [5,4; 13,9] нг/мл соответственно. Содержание рецептора лептина не

выходило за установленный референтный интервал и составило 40,8 [28,8; 46,1] нг/мл в 1-е сут ИМ и 34,8 [27,1; 46,6] нг/мл на 12-е сут. Индекс свободного лептина в 1-е сут заболевания равнялся 32,7 [14,3; 70,5], на 12-е сут – 31,9 [16,2; 64,5]. Распространенность ЛР составила 64% при делении пациентов на группы с наличием ЛР и без ЛР.

Лептинорезистентность у пациентов с ИМ была ассоциирована с наличием факторов риска ССЗ, таких как наследственная отягощенность по сердечно-сосудистой патологии, АГ, дислипидемия. У пациентов обеих групп отмечалась избыточная масса тела, однако пациенты с ЛР имели различную степень ожирения в отличие от пациентов без ЛР. При анализе локализации ИМ у пациентов с ЛР наблюдались равные доли поражения передней и задней стенки ЛЖ, у пациентов без ЛР – задней стенки ЛЖ, Q-образующий ИМ статистически значимо чаще встречался в группе пациентов с ЛР. Пациенты с ЛР характеризовались промежуточным и критическим снижением ФВ ЛЖ (табл. 2).

При оценке метаболического профиля было выявлено статистически значимое увеличение содержание глюкозы ($p = 0,02$), инсулина ($p = 0,02$) и С-пептида ($p = 0,03$) на 1-е сут ИМ, инсулина ($p = 0,01$) и С-пептида ($p = 0,03$) на 12-е сут заболевания, снижение индекса QUICKI ($p = 0,03$) на протяжении всего госпитального периода у пациентов с ЛР при сравнении с пациентами без ЛР (табл. 3). В группе пациентов с ЛР установлено, что у 45 человек (61,8%) обнаружена умеренная и выраженная степень ИР без ЛР – у 12 пациентов (29,2%). При проведении корреляционного анализа обнаружена достоверно значимая прямая связь между уровнем инсулина на 12-е сут ИМ и ИСЛ ($r = 0,509$; $p = 0,02$), а также обратная корреляционная связь между индексом QUICKI на 12-е сут и ИСЛ ($r = -0,367$; $p = 0,01$).

В госпитальном периоде ИМ среди исследуемых показателей липидного обмена лишь содержание свободных жирных кислот (СЖК) в 1-е сут заболевания в группе пациентов с ЛР было выше, чем в группе без ЛР ($p = 0,03$).

Таблица 2

Клинико-анамнестическая характеристика пациентов с ЛР и без ЛР, абс. (%)

Показатель	Пациенты с ЛР, $n = 73$	Пациенты без ЛР, $n = 41$	p
<i>Анамнез</i>			
Отягощенная наследственность по ССЗ	39 (53,4%)	13 (31,7%)	0,02
Курение	32 (43,8%)	18 (39%)	0,52
АГ в анамнезе	72 (98,6%)	30 (73,2%)	0,01
Дислипидемия в анамнезе	16 (21,9%)	4 (9,8%)	0,001
Клиника стенокардии до ИМ	35 (47,9%)	19 (46,3%)	0,61
ИМ в анамнезе	20 (27,4%)	11 (26,8)	0,82
ХСН в анамнезе	6 (8,2%)	3 (7,3%)	0,63
<i>ИМТ</i>			
– до 25 кг/м ² ;	15 (20,6%)	21 (51,2%)	0,01
– 25,0–29,9 кг/м ² ;	29 (39,7%)	20 (49,8%)	0,08
– 30,0–39,9 кг/м ²	29 (39,7%)	0 (0%)	0,001
<i>ИМ</i>			
Q-образующий	64 (87,7%)	32 (78,1%)	0,04
Q-необразующий	9 (12,3%)	9 (21,9%)	0,02
Локализация ИМ:			
– передняя стенка ЛЖ	34 (46,6%)	16 (39%)	0,03
– задняя стенка ЛЖ	30 (41,1%)	25 (61%)	0,01
– задняя стенка ЛЖ и ПЖ	9 (12,3%)	0 (0%)	0,001
<i>ФВ ЛЖ</i>			
≥50%;	40 (54,8%)	34 (83,0%)	0,001
40–49%;	28 (38,4%)	6 (14,6%)	0,02
<40%	5 (6,8%)	1 (2,4%)	0,01

Таблица 3

Сравнительная характеристика показателей углеводного и липидного обменов, провоспалительного и протромботического статусов у пациентов с наличием ЛР и без ЛР, Ме [Q₁; Q₃]

Показатель	Пациенты с наличием ЛР		Пациенты без ЛР	
	1-е сут	12-е сут	1-е сут	12-е сут
Глюкоза, ммоль/л	6,7 [5,6 ; 8,6]	6,1 [5,4; 7,2]	5,9 [5,4; 6,9]	5,9 [5,2; 7,2]
Инсулин, мкМЕ/мл	10,9* [5,8; 18,7]	12,2* [4,7; 19,5]	7,5 [2,8; 12,8]	5,3 [3,2; 10,2]

Окончание табл. 3

Показатель	Пациенты с наличием ЛР		Пациенты без ЛР	
	1-е сут	12-е сут	1-е сут	12-е сут
С-пептид, нг/мл	1,23* [0,62; 2,1]	1,2* [0,58; 1,89]	0,99 [0,56; 1,47]	0,99 [0,56; 1,47]
Индекс QUICKI	0,34* [0,31; 0,39]	0,31* [0,29; 0,39]	0,38 [0,33; 0,45]	0,39 [0,35; 0,50]
СЖК, ммоль/л	1,64* [1,21; 1,94]	0,64 [0,5; 1,1]	1,1 [0,8; 1,26]	0,5 [0,43; 0,79]
СРБ, мг/мл	25,0 [8,3; 52,4]	8,3 [5,0; 15,0]	20,0 [9,6; 29,0]	7,0 [3,0; 25,0]
ИЛ-6, пг/мл	17,5* [13,3; 25,8]	9,6 [3,3; 11,0]	12,7 [10,9; 20,0]	10,4 [4,8; 16,3]
ФНО-α, пг/мл	20,6* [1,4; 23,3]	19,8* [1,9; 24,9]	1,92 [0,7; 11,5]	2,36 [0,84; 12,4]
ИАП-1, нг/мл	127,8* [39,9; 153,6]	88,65* [32,4; 148,0]	89,1 [72,0; 140,8]	60,14 [30,43; 72,62]

* статистически значимые различия между группами пациентов с наличием ЛР и без ЛР, $p < 0,05$.

Уровень СРБ был выше нормы на протяжении периода наблюдения у пациентов с ИМ, однако статистически значимых различий между исследуемыми группами не наблюдалось. На 1-е сут заболевания у пациентов с ЛР наблюдалось увеличение концентрации ИЛ-6 (в 1,4 раза) и ФНОα (в 10,7 раза), на 12-е сут ФНОα (в 8,3 раза) при сравнении с пациентами без ЛР. Значения ИАП-1 в группе пациентов с наличием ЛР было статистически значимо выше на протяжении всего госпитального периода ИМ по сравнению с группой без ЛР (см. табл. 3).

Для пациентов с наличием ЛР было характерно как среднетяжелое, так и тяжелое поражение коронарного русла. У пациентов без ЛР было установлено лишь незначительным поражением КА (табл. 4).

Таблица 4

Сравнительная характеристика пациентов с ЛР и без ЛР в зависимости от выраженности поражения коронарного русла по шкале SYNTAX Score, абс. (%)		
Выраженность поражения КА	Пациенты с ЛР	Пациенты без ЛР
Незначительное повреждение КА (0–22 балла)	55 (75,4%)	41 (100%)
Поражение средней степени КА (23–32 балла)	9 (12,3%)	0 (0%)
Тяжелое поражение КА (>32 баллов)	9 (12,3%)	0 (0%)

ЛР у пациентов с ИМ была чаще ассоциирована с многососудистым поражением коронарного русла (рис.).

С помощью логистического регрессионного анализа выявлены наиболее значимые показатели по отношению к верификации ЛР у пациентов с ИМ в госпитальном периоде. Наиболее тесной связью с ЛР характеризовались ИМТ, количество пораженных артерий и ФВ ЛЖ.

Среди показателей углеводного и липидного обмена повышение содержания глюкозы в сыворотке крови на 1-е сут заболевания на 1 ммоль/л

увеличивало шансы выявления ЛР в 2,2 раза, СЖК в 6,3 раза. Среди маркеров провоспалительного и протромбогенного статусов наиболее тесная связь с ЛР была определена для ИЛ-6 в 1-е сут заболевания (табл. 5).



Рисунок. Характеристика поражения коронарного русла

Таблица 5

Провоспалительные и протромбогенные маркеры у пациентов с инфарктом миокарда при выявлении ЛР				
Показатель	ОШ	95%-й ДИ	p	
ИМТ, кг/м ²	2,34	1,07–5,20	0,03	
Количество пораженных артерий	6,21	1,24–31,24	0,03	
ФВ, %	0,53	0,23–0,84	0,01	
Глюкоза, 1-е сут, ммоль/л	2,21	1,07–4,57	0,03	
СЖК, 1-е сут, ммоль/л	6,35	1,332–30,22	0,02	
ИЛ-6, 1-е сут, пг/мл	1,19	1,09–1,20	0,03	

При анализе неблагоприятных исходов в госпитальном периоде ИМ было выявлено, что пациенты с наличием ЛР чаще подвержены кардиоваскулярным событиям. Ранняя постинфарктная стенокардия и рецидив ИМ развивались в 10,9% (8/73) и 6,8% (5/73) случаев соответственно у пациентов с ЛР, у пациентов без ЛР данные осложнения отсутствовали. Нарушения ритма и проводимости достоверно ($p = 0,03$) чаще регистрировали у пациентов с ЛР. Данное ос-

ложнение встречалось в 34,2% (25/73) случаев у пациентов с ЛР и в 12,2% (5/41) случаев у пациентов без ЛР. Частота встречаемости неблагоприятных событий в госпитальном периоде в целом у пациентов с ЛР была более высокой, чем у пациентов без ЛР. Так, в группе пациентов с наличием ЛР она составила 44,4%, в то время как у пациентов без ЛР – 12,2% ($p = 0,01$).

Прогностической значимостью в отношении риска неблагоприятных кардиоваскулярных событий в госпитальном периоде ИМ, по данным логистического регрессионного анализа, обладал ИСЛ как на 1-е, так и на 12-е сут заболевания, а также ИМТ и уровни СЖК, ИЛ-6 на 1-е сут заболевания, ФНО α на 12-е сут ИМ (табл. 6).

Таблица 6

Риски развития неблагоприятного кардиоваскулярного прогноза у пациентов в госпитальном периоде ИМ			
Показатель	ОШ	95%-й ДИ	p
ИМТ, кг/м ²	1,66	1,03–2,69	0,03
ИСЛ, 1-е сут	1,17	1,03–1,26	0,03
ИСЛ, 12-е сут	1,18	1,01–1,37	0,04
СЖК, 1-е сут, ммоль/л	2,91	1,18–4,74	0,02
ИЛ-6, 1-е сут, пг/мл	1,15	1,01–1,32	0,04
ФНО α , 12-е сут, пг/мл	1,42	1,02–2,02	0,04

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время в научной литературе существует критично мало данных, направленных на изучение частоты встречаемости резистентности к лептину при ИМ. Однако актуальность этого вопроса несомненна, поскольку оценка ЛР при ССЗ позволит в будущем снизить риски развития кардиоваскулярных осложнений. Кроме того, остается открытым вопрос по выбору критериев оценки ЛР. На сегодняшний день не существует общепринятого метода, позволяющего установить наличие ЛР, как нет и единого правила для его выбора. Одним из подходов в диагностики ЛР является наличие повышенного уровня лептина.

Многие авторы считают, что гиперлептинемия является свидетельством нечувствительности к лептину и служит косвенным признаком ЛР [7]. Предполагается, что высокий уровень лептина обусловлен нарушением связи между лептином и его рецепторами, вследствие чего и развивается ЛР. Однако повышенный уровень лептина может лишь характеризовать концентрацию гормона, продукция которого увеличивается, не отражая изменения, которые привели к гиперлептинемии [4]. Вторым подходом является оценка ИСЛ. Этот метод позволяет оценить взаимоотношение лепти-

на к рецептору и отражает функциональную активность лептина [8]. В настоящем исследовании были использованы оба критерия. Так, по нашим данным, частота выявления ЛР составила 64% в госпитальном периоде ИМ.

Высокая распространенность ЛР может быть обусловлена включением в исследование более 60% пациентов с избыточной массой тела и ожирением. ЛР характеризуется нарушением чувствительности рецепторов к лептину в гипоталамусе и периферических тканях, что приводит к снижению чувства сытости, чрезмерному потреблению питательных веществ и увеличению жировой массы тела, выражаемой в более высоких показателях ИМТ [9].

В настоящем исследовании мы проанализировали взаимосвязь ЛР с метаболическим, провоспалительным и адипокиновым профилями у пациентов с ИМ. При изучении параметров углеводного обмена была выявлена гипергликемия в 1-е сут заболевания у пациентов обеих групп. Патогенетические механизмы, лежащие в основе гипергликемии в острой фазе инфаркта миокарда, до конца не выяснены. Уровни глюкозы в крови могут быть кратковременно повышены либо как стрессовая реакция на острый процесс, либо в результате воспалительной и адренергической адаптации к ишемическому повреждению, приводящей к выбросу катехоламинов, стероидов, и индукции гликогенолиза [10]. Однако у пациентов с ЛР наблюдался статистически значимо более высокий уровень глюкозы в 1-е сут ИМ по сравнению с пациентами без ЛР. Одним из объяснений данного явления при ЛР, возможно, является неспособность лептина оказывать физиологический гипогликемический эффект. Лептин снижает уровень глюкозы в крови как через ЦНС, связываясь со своим рецептором на ГАМК-ергических нейронах, в частности нейронах проопиомеланокортина (ПОМС) и нейронах агутин-родственного белка (AgRP) в гипоталамусе, так и за счет прямого воздействия на периферические ткани – поджелудочную железу, мышцы и печень [11]. В результате подавляется синтез глюкагона, увеличивается поглощение глюкозы и ингибируется выработка глюкозы печенью. Однако при ЛР существует дефект передачи внутриклеточных сигналов на уровне рецептора к лептину либо на фоне снижения транспорта лептина через гематоэнцефалический барьер [12]. В результате чувствительность тканей к лептину снижается, несмотря на его обильное количество, приводя к повышенному содержанию глюкозы в плазме крови.

По данным литературы, лептин принимает участие в регуляции чувствительности к инсулину, тог-

да как наличие ЛР может служить одним из пусковых механизмов развития ИР. Умеренную и выраженную степень ИР по индексу QUICKI имело более 60% с наличием ЛР и около 30% без ЛР. По-видимому, высокая распространенность ИР в группе с ЛР связана со статистически значимо более высоким содержанием инсулина, наблюдаемым у данных пациентов. В физиологических условиях лептин ингибирует биосинтез и секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы. При нарушении чувствительности к лептину его физиологическое действие исчезает, приводя к повышенному синтезу инсулина, несмотря на гиперлептемию. Кроме того, экспериментально показано, что инсулин стимулирует выработку и секрецию лептина жировыми клетками, поддерживая тем самым высокий уровень лептина [13], формируя «порочный круг». Высказанное предположение подтверждают результаты корреляционного анализа: ИСЛ имел положительную связь с концентрацией инсулина и обратную связь со значениями индекса QUICKI на 12-е сут ИМ.

Снижение чувствительности к инсулину, наблюдаемое при ИМ, сказывалось и на метаболизме СЖК [14]. По нашим данным, повышенный уровень СЖК наблюдался в 1-е сут заболевания в обеих группах, при этом ЛР ассоциировалась с более выраженным увеличением содержания СЖК в крови. На ранних стадиях формирования ИР количество СЖК увеличивается из-за утраты подавляющего действия инсулина на липолиз в адипоцитах. Частота встречаемости ИР в группе пациентов с ЛР в 2,1 раза выше, чем в группе пациентов без ЛР, что, по-видимому, и объясняет статистически значимое увеличение концентрации СЖК у данной группы пациентов. Ассоциацию ИР и СЖК подтверждают данные корреляционного анализа. Обнаружена обратная взаимосвязь между индексом QUICKI и содержанием СЖК в 1-е сут ИМ ($r = -0,424$; $p = 0,02$). На 12-е сут ИМ содержание СЖК снижалось в обеих исследуемых группах что, вероятно, обусловлено повышенной утилизацией СЖК миокардом, необходимых для синтеза аденозинтрифосфата, основного энергетического ресурса для кардиомиоцитов.

Пациенты обеих групп характеризовались усилением провоспалительной и протромбогенной активности на протяжении всего периода наблюдения. Острая ишемия миокарда вызывает клеточное повреждение и гибель различных компонентов миокарда – кардиомиоцитов, эндотелиальных клеток, фибробластов и интерстиция. Это, в свою очередь, инициирует острый провоспалительный ответ и приводит к высвобождению различных провоспалительных медиаторов, которые индуцируют рекрутирова-

ние воспалительных клеток в зону ИМ и усиливают провоспалительную реакцию после ИМ [15]. Высокое содержание ИАП-1 в госпитальном периоде может поддерживаться за счет ФНО α , который является одним из самых сильных активаторов синтеза ИАП-1 [16]. Однако пациенты с ЛР характеризовались статистически значимым увеличением концентрации ИЛ-6, ФНО- α и ИАП-1 в сыворотке крови по сравнению с пациентами без ЛР.

Одним из возможных объяснений данного явления может быть высокая концентрация лептина, наблюдаемая при ЛР. Гиперлептемия стимулирует пролиферацию и функционально активирует циркулирующие моноциты, а также дендритные клетки. В результате индуцируется повышенная продукция ИЛ-6 и ФНО- α [17]. Высокие концентрации лептина также активируют В-лимфоциты через сигнальные пути JAK2/STAT3, вызывая секрецию ИЛ-6 и ФНО α . Связывание лептина с рецептором лептина в В-лимфоцитах приводит к образованию рецепторного комплекса, позволяющего активировать JAK2 путем фосфорилирования. Активированная JAK2 фосфорилирует несколько остатков тирозина и обеспечивает стыковочный сайт для STAT3. STAT3 транслоцируется в ядро и модулирует транскрипцию генов, включая гены провоспалительных цитокинов [18]. Кроме того, высокий уровень лептина, вероятно усиливает экспрессию ИАП-1 в эндотелиальных клетках сосудов посредством активации ERK1/2 в результате приводя к его повышенной секреции [19].

Выявленные изменения реактивности организма при ЛР, потенциально являясь атерогенными и тромботическими, вероятно, способствуют развитию и прогрессированию атеросклеротического поражения КА [20]. Полученные результаты подтверждают это предположение. Так, пациенты с наличием ЛР имели более высокую степень повреждения коронарного русла по шкале SYNTAX Score. Многососудистое поражение коронарного русла также чаще встречалось в группе пациентов с ЛР по сравнению с пациентами без ЛР.

Обширное и глубокое повреждение миокарда, характеризующееся преобладанием поражения передней стенки ЛЖ и Q-образующего ИМ, наиболее часто встречалось в группе пациентов с ЛР. Гиперлептемия нарушает NO-зависимую вазорелаксацию, индуцированную ацетилхолином, снижая приток крови к тканям и способствуя усугублению ишемического повреждения сердца. Кроме того, повышенный уровень лептина может действовать синергически с другими факторами, такими как воспаление. В частности, реакция гипоталамо-гипофи-

зарно-надпочечниковой оси на воспаление вызывает активацию симпатической нервной системы, приводящую к коронарной вазоконстрикции, влияя как на макро-, так и на микроциркуляцию и способствуя более глубокому повреждению миокарда. Кроме того, установлено, что ИР способствует повышению чувствительности миокарда к ишемии, в результате приводя к снижению сократимости ЛЖ. Так, по нашим данным, пациенты с наличием ЛР статистически чаще имели сниженную ФВ ЛЖ по сравнению с пациентами без ЛР.

При проведении логистического регрессионного анализа мы обнаружили возможность верификации ЛР у пациентов в госпитальный период ИМ с использованием клинической характеристики пациентов, такой как ИМТ, количество пораженных артерий, ФВ ЛЖ, а также лабораторных показателей – концентраций глюкозы, СЖК и ИЛ-6 на 1-е сут заболевания. Неблагоприятным кардиоваскулярным событиям наиболее часто были подвержены пациенты с наличием ЛР по сравнению с пациентами без ЛР. Для пациентов с ЛР в раннем госпитальном периоде ИМ было характерно развитие РПИС и рецидива ИМ. Данные осложнения в группе пациентов без ЛР не встречались.

Одной из причин развития РПИС и рецидива ИМ является стенозирующее поражение других ветвей коронарных артерий. Вероятно, объяснением развития РПИС и рецидива ИМ у пациентов с ЛР может быть как непосредственно повышенный уровень лептина на протяжении всего госпитального периода, так и выявленные изменения в метаболизме, сопровождающие ЛР. Лептин обладает прямым действием на агрегацию тромбоцитов, поскольку рецептор лептина присутствует и на тромбоцитах. Таким образом, при ЛР, характеризующейся повышенным уровнем лептина, увеличивается АДФ-стимулированная агрегация тромбоцитов [21]. Кроме того, по нашим данным, при ЛР увеличивается содержание протромботического и антифибринолитического белка – ИАП-1.

ИАП-1 обладает антипротеазной активностью и является основным физиологическим ингибитором тканевого и урокиназного типа активаторов плазминогена. Повышенные уровни ИАП-1 приводят к ингибированию внутрисосудистого фибринолиза, что может потенцировать атеротромбоз. ЛР также сопровождается выраженным увеличением провоспалительных цитокинов, обладающих проатерогенными эффектами. Проатерогенное действие ФНО α на эндотелий обусловлено его ролью в продукции активных форм кислорода, снижении биодоступности NO и повышении проницаемости эндотелия

для компонентов и клеток циркулирующей крови. В результате вышеперечисленные эффекты, наблюдаемые при ЛР, могут провоцировать развитие артериального тромбоза и, как следствие, РПИС и рецидива ИМ.

Нарушения ритма и проводимости было характерно для пациентов с наличием ЛР. Для пациентов с ИМПСТ наиболее частым осложнением нарушения ритма является фибрилляция предсердий (ФП). В настоящее время существуют исследования, доказывающие роль ЛР в развитии ФП. Anaszewicz и соавт. провели сравнительное исследование 80 пациентов с ФП и 169 пациентов без ФП и подтвердили, что пациенты с ФП имеют более высокие уровни лептина. Кроме того, увеличение концентрации лептина в крови на 1 пг/мл повышал риск ФП в среднем на 2% [22]. Наблюдаемые изменения реактивности организма при ЛР, вероятно, приводят к более выраженной ишемии и некрозу миокарда, способствуя тем самым морфологическим и электрофизиологическим изменениям необходимым для развития ФП.

Согласно результатам нашего исследования, увеличение ИСЛ, одного из критериев ЛР, может повышать относительный шанс развития кардиоваскулярных осложнений в госпитальном периоде ИМ. Кроме того, данные логистического анализа могут оказывать влияние на прогноз ИМТ, СЖК и ИЛ-6 в 1-е сут ИМ, ФНО- α на 12-е сут ИМ, увеличение которых наблюдается у пациентов с наличием ЛР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для пациентов с ИМ характерна высокая распространенность ЛР в госпитальном периоде. Лептинорезистентность ассоциирована с факторами риска ССЗ, нарушениями метаболизма, формированием ИР, усилением провоспалительных и протромбогенных факторов. Выявленные особенности при наличии ЛР, вероятно, могут способствовать развитию неблагоприятных кардиоваскулярных событий в госпитальном периоде ИМ.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Koh K.K., Park S.M., Quon M.J. Leptin and cardiovascular disease: response to therapeutic interventions. *Circulation*. 2008;117(25):3238–3249. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.741645.
2. Lu S.C., Akanji A.O. Leptin, Obesity, and Hypertension: A Review of Pathogenetic Mechanisms. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2020;18(9):399–405. DOI: 10.1089/met.2020.0065.
3. Barateiro A., Mahú I., Domingos A.I. Leptin resistance and the neuro-adipose connection. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:45. DOI: 10.3389/fendo.2017.00045.

4. Poetsch M.S., Strano A., Guan K. Role of leptin in cardiovascular diseases. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2020;11:354. DOI: 10.3389/fendo.2020.00354.
5. Misra M., Miller K.K., Almazan C., Ramaswamy K., Aggarwal A., Herzog D.B. et al. Hormonal and body composition predictors of soluble leptin receptor, leptin, and free leptin index in adolescent girls with anorexia nervosa and controls and relation to insulin sensitivity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004;89(7):3486–3495. DOI: 10.1210/jc.2003-032251.
6. Katz A., Nambi S.S., Mather K., Baron A.D., Follmann D.A., Sullivan G. et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000;85(7):2402–2410. DOI: 10.1210/jcem.85.7.6661.
7. Zhou Y., Rui L. Leptin signaling and leptin resistance. *Front. Med.* 2013;7(2):207–222. DOI: 10.1007/s11684-013-0263-5.
8. Owecki M., Nikisch E., Miczke A., Pupek-Musialik D., Sowiański J. Leptin, soluble leptin receptors, free leptin index, and their relationship with insulin resistance and BMI: high normal BMI is the threshold for serum leptin increase in humans. *Horm. Metab. Res.* 2010;42(8):585–589. DOI: 10.1055/s-0030-1253422.
9. Myers M.G. Jr., Leibel R.L., Seeley R.J., Schwartz M.W. Obesity and leptin resistance: distinguishing cause from effect. *Trends Endocrinol. Metab.* 2010;21(11):643–651. DOI: 10.1016/j.tem.2010.08.002.
10. Paolisso P., Foà A., Bergamaschi L., Donati F., Fabrizio M., Chiti C. et al. Hyperglycemia, inflammatory response and infarct size in obstructive acute myocardial infarction and MINOCA. *Cardiovasc. Diabetol.* 2021;20(1):33. DOI: 10.1186/s12933-021-01222-9.
11. D'souza A.M., Neumann U.H., Glavas M.M., Kieffer T.J. The glucoregulatory actions of leptin. *Mol. Metab.* 2017;6(9):1052–1065. DOI: 10.1016/j.molmet.2017.04.011.
12. Gruzdeva O., Borodkina D., Uchasova E., Dyleva Y., Barbarash O. Leptin resistance: underlying mechanisms and diagnosis. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2019;12:191–198. DOI: 10.2147/DMSO.S182406.13.
13. Zhao S., Kusminski C.M., Elmquist J.K., Scherer P.E. Leptin: less is more. *Diabetes.* 2020;69(5):823–829. DOI: 10.2337/dbi19-0018.
14. Park H.K., Ahima R.S. Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. *Metabolism.* 2015;64(1):24–34. DOI: 10.1016/j.metabol.2014.08.004.
15. Тавлуева Е.В., Ярковская А.П., Алексеенко А.В., Учасова Е.Г., Груздева О.В., Барбараш О.Л. Уровень провоспалительных маркеров у больных инфарктом миокарда при разных видах двойной антитромбоцитарной терапии. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2017;6(4):27–35. DOI: 10.17802/2306-1278-2017-6-4-27-35.
16. Sillen M., Declerck P.J. (2020) Targeting PAI-1 in cardiovascular disease: structural insights into PAI-1 functionality and inhibition. *Front. Cardiovasc. Med.* 2020;7:622473. DOI: 10.3389/fcvm.2020.622473.
17. Santos-Alvarez J., Goberna R., Sánchez-Margalet V. Human leptin stimulates proliferation and activation of human circulating monocytes. *Cell Immunol.* 1999;194(1):6–11. DOI: 10.1006/cimm.1999.
18. Agrawal S., Gollapudi S., Su H., Gupta S. Leptin activates human B cells to secrete TNF- α , IL-6, and IL-10 via JAK2/STAT3 and p38MAPK/ERK1/2 signaling pathway. *J. Clin. Immunol.* 2011;31(3):472–478. DOI: 10.1007/s10875-010-9507-1.
19. Singh P., Peterson T.E., Barber K.R., Kuniyoshi F.S., Jensen A., Hoffmann M. et al. Leptin upregulates the expression of plasminogen activator inhibitor-1 in human vascular endothelial cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2010;392(1):47–52. DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.12.158.
20. Beltowski J. Leptin and atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2006;189(1):47–60. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.03.003.
21. Sillen M., Paul J. Declerck P.J. Targeting PAI-1 in cardiovascular disease: structural insights into PAI-1 functionality and inhibition. *J. Front. Cardiovasc. Med.* 2020;7:622473. DOI: 10.3389/fcvm.2020.622473.
22. Anaszewicz M., Wawrzęczyk A., Czerniak B., Banaś W., Socha E., Lis K. et al. Leptin, adiponectin, tumor necrosis factor α , and irisin concentrations as factors linking obesity with the risk of atrial fibrillation among inpatients with cardiovascular diseases. *Kardiol. Pol.* 2019;77(11):1055–1061. DOI: 10.33963/KP.14989.

Вклад авторов

Горбатовская Е.Е. – анализ данных, написание текста статьи. Груздева О.В. – концепция и дизайн исследования, написание текста статьи. Дылева Ю.А., Белик Е.В., Учасова Е.Г. – сбор и обработка материала. Тарасов Р.С. – сбор и обработка материала, анализ данных. Кашталап В.В. – проверка критически важного интеллектуального содержания.

Информация об авторах

Горбатовская Евгения Евгеньевна – аспирант, лаборант-исследователь, ЛИГ, НИИ КПССЗ, г. Кемерово, eugenia.tarasowa@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0500-2449>

Дылева Юлия Александровна – канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, ЛИГ, НИИ КПССЗ, г. Кемерово, dyleva87@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6890-3287>

Белик Екатерина Владимировна – канд. мед. наук, науч. сотрудник, ЛИГ, НИИ КПССЗ, г. Кемерово, sionina.ev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3996-3325>

Учасова Евгения Геннадьевна – канд. мед. наук, ст. научный сотрудник, ЛИГ, НИИ КПССЗ, г. Кемерово, evg.uchasova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4321-8977>

Тарасов Роман Сергеевич – д-р мед. наук, доцент, зав. лабораторией рентгенэндоваскулярной и реконструктивной хирургии сердца и сосудов, НИИ КПССЗ, г. Кемерово, roman.tarasov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3882-709X>

Кашталап Василий Васильевич – д-р мед. наук, доцент, зав. отделом клинической кардиологии, НИИ КПССЗ, г. Кемерово, v_kash@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3729-616X>

Груздева Ольга Викторовна – д-р мед. наук, профессор РАН, зав. ЛИГ, НИИ КПССЗ; зав. кафедрой медицинской биохимии КемГМУ, г. Кемерово, o_gruzdeva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7780-829X>

(✉) Горбатовская Евгения Евгеньевна, eugenia.tarasowa@yandex.ru

Поступила в редакцию 19.01.2023;
одобрена после рецензирования 10.03.2023;
принята к публикации 23.03.2022

УДК 616.124.2-02:615.277:616-008.8
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-3-25-35>



Прогностическая роль гуморальных маркеров у больных с дисфункций левого желудочка, индуцированной приемом антрациклинов

Гракова Е.В.¹, Копьева К.В.¹, Шилов С.Н.², Бобылева Е.Т.², Березикова Е.Н.²,
Калюжин В.В.³, Тепляков А.Т.¹

¹ Научно-исследовательский институт (НИИ) кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук
Россия, 634012, Томск, ул. Киевская, 111а

² Новосибирский государственный медицинский университет (НГМУ)
Россия, 630091, Новосибирск, Красный пр., 52

³ Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, Томск, Московский тракт, 2

РЕЗЮМЕ

Цель. В ходе 12-месячного исследования изучить прогностическую роль гуморальных маркеров, ответственных за основные механизмы инициирования кардиотоксического повреждения миокарда (эндотелин-1, растворимый Fas-L, NT-proBNP, фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин-1 β , матриксные металлопротеиназы-2 (ММП-2) и -9 (ММП-9), растворимая форма белка ST2 (sST2), тканевой ингибитор металлопротеиназы-1 и тетранектин), в оценке риска прогрессирования дисфункции левого желудочка (ЛЖ), индуцированной приемом антрациклинов.

Материалы и методы. Обследованы 114 женщин в возрасте 48,0 (46,0; 52,0) лет без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска, получавших в анамнезе химиотерапевтическое лечение антрациклинами. Уровни биомаркеров в сыворотке крови определяли с помощью иммуноферментного анализа. Трансторакальная эхокардиография была выполнена исходно и через 12 мес наблюдения.

Результаты. Через 12 мес все пациентки были ретроспективно разделены на две группы: 1-ю группу ($n = 54$) составили больные с неблагоприятным течением дисфункции ЛЖ, индуцированной приемом антрациклинов, 2-ю группу ($n = 60$) – с благоприятным. По данным ROC-анализа, концентрации ММП-2 $\geq 338,8$ пг/мл (чувствительность 57%, специфичность 78%; AUC = 0,629; $p = 0,025$), ММП-9 $\geq 22,18$ пг/мл (чувствительность 89%, специфичность 87%; AUC = 0,886; $p < 0,001$), растворимой формы белка ST2 $\geq 32,4$ нг/мл (чувствительность 64%, специфичность 70,5%; AUC = 0,691; $p = 0,002$) и тетранектина $\leq 15,4$ пг/мл (чувствительность 69%, специфичность 72%; AUC = 0,764; $p < 0,001$) были идентифицированы как предикторы неблагоприятного течения дисфункции ЛЖ. При сравнении ROC-кривых установлено, что концентрация ММП-9 ($p = 0,002$) была наиболее значимым предиктором.

Закключение. Матриксные ММП-2 и -9, растворимый ST2 и тетранектин могут быть рассмотрены как неинвазивные маркеры для оценки риска прогрессирования дисфункции ЛЖ, индуцированной приемом антрациклинов. При этом повышенный уровень матриксной ММП-9 является наиболее значимым предиктором прогрессирования дисфункции ЛЖ, индуцированной приемом антрациклинов.

Ключевые слова: дисфункция левого желудочка, антрациклины, гуморальные маркеры, прогноз

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

✉ Копьева Кристина Васильевна, Kristin-kop@inbox.ru

Источник финансирования. Фундаментальное научное исследование «Изучение механизмов структурного и функционального ремоделирования миокарда при разных фенотипах хронической сердечной недостаточности ишемической и неишемической этиологии» (№ 122020300045-5).

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 177 от 30.10.2018). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Для цитирования: Гракова Е.В., Копьева К.В., Шилов С.Н., Бобылева Е.Т., Березикова Е.Н., Калюжин В.В., Тепляков А.Т. Прогностическая роль гуморальных маркеров у больных с дисфункций левого желудочка, индуцированной приемом антрациклинов. *Бюллетень сибирской медицины*. 2023;22(3):25–35. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-3-25-35>.

Prognostic value of humoral markers in patients with anthracycline-related cardiac dysfunction

Grakova E.V.¹, Kopeva K.V.¹, Shilov S.N.², Berezikova E.N.², Bobyleva E.T.², Kalyuzhin V.V.³, Teplyakov A.T.¹

¹ Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMС) of the Russian Academy of Sciences (RAS)
111a, Kievskaya Str., Tomsk, 634012, Russian Federation

² Novosibirsk State Medical University
52, Krasny Av., Novosibirsk, 630091, Russian Federation

³ Siberian State Medical University
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To carry out a 12-month study on the prognostic role of humoral markers responsible for the main mechanisms of initiation of cardiotoxic myocardial damage (endothelin-1, soluble Fas-L, N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), tumor necrosis factor- α , interleukin (IL)-1 β , matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9, soluble form of the ST2 protein (sST2), a tissue inhibitor of metalloproteinase-1, and tetranectin) in assessing the risk of progression of anthracycline-related left ventricular dysfunction.

Materials and methods. The study included a total of 114 women aged 48.0 (46.0; 52.0) years without concomitant cardiovascular diseases and risk factors who received chemotherapy with anthracyclines in the past. The levels of serum biomarkers were determined using the enzyme immunoassay. Transthoracic echocardiography was performed at baseline and at 12 months of follow-up.

Results. After 12 months of follow-up, all patients were retrospectively divided into 2 groups: group 1 ($n = 54$) included patients with an unfavorable course of anthracycline-related cardiac dysfunction (ARCD), group 2 ($n = 60$) encompassed patients with a favorable course of the disease. According to the ROC analysis, MMP-2 ≥ 338.8 pg / ml (sensitivity 57%, specificity 78%; AUC = 0.629; $p = 0.025$), MMP-9 ≥ 22.18 pg / ml (sensitivity 89%, specificity 87%; AUC = 0.886; $p < 0.001$), sST2 ≥ 32.4 ng / ml (sensitivity 64%, specificity 70.5%; AUC = 0.691; $p = 0.002$), and tetranectin ≤ 15.4 pg / ml (sensitivity 69%, specificity 72%; AUC = 0.764; $p < 0.001$) were identified as predictors of an adverse course of ARCD. When comparing ROC curves, it was found that the concentration of MMP-9 ($p = 0.002$) was the most significant predictor of the progression of ARCD.

Conclusion. MMP-2 and -9, soluble ST2, and tetranectin can be considered as non-invasive markers for assessing the risk of ARCD progression. At the same time, an increased level of MMP-9 is the most significant predictor of ARCD progression.

Keywords: left ventricular dysfunction, anthracyclines, humoral markers, prognosis

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 basic research “Study of the mechanisms of structural and functional myocardial remodeling in different phenotypes in heart failure of ischemic and non-ischemic etiology” No.122020300045-5.

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 the Cardiology Research Institute of Tomsk NRMC (Protocol No. 177 of 30.10.2018).

For citation: Grakova E.V., Kopeva K.V., Shilov S.N., Berezikova E.N., Bobyleva E.T., Kalyuzhin V.V., Teplyakov A.T. Prognostic value of humoral markers in patients with anthracycline-related cardiac dysfunction. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2023;22(3):25–35. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-3-25-35>.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время для лечения новообразований наиболее часто используются несколько противораковых препаратов, которые обладают высокой эффективностью, но при этом и потенциально высоким риском развития кардиотоксичности: циклофосфамид, доксорубицин, трастузумаб, фторурацил, цисплатин, препараты, ингибирующие иммунную систему (блокирующие цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный протеин 4, белок запрограммированной клеточной гибели-1 и лиганд рецептора запрограммированной клеточной гибели) [1]. При этом антрациклины являются одним из основных компонентов схем для лечения пациенток с раком молочной железы (РМЖ), лейкемией, лимфомой и саркомой, однако сердечная дисфункция, индуцированная приемом данной группы препаратов, остается распространенной клинической проблемой, ставя под угрозу эффективность противораковой терапии [2].

Субклиническое повреждение клеток миокарда антрациклинами может проявляться как бессимптомной левожелудочковой дисфункцией, так и симптоматической сердечной недостаточностью [2]. Установлено, что риск развития дисфункции левого желудочка (ЛЖ) возрастает с увеличением введенной кумулятивной дозы антрациклинов, возраста пациентов, предшествующей или сопутствующей лучевой терапии, наличием сердечно-сосудистой патологии или факторов риска [3, 4]. Кардиомиоциты считаются основной клеточной мишенью токсического действия антрациклинов на сердце за счет воздействия доксорубицина на митохондриальный окислительно-восстановительный цикл, что приводит к их гибели и прогрессирующему развитию сердечной дисфункции [5].

Совсем недавно другие типы клеток, такие как кардиоваскулярные клетки-предшественники, миокардиальные фибробласты и эндотелиальные клетки, были идентифицированы как потенциальные мишени, создавая более сложный и интригующий

сценарий в патогенезе антрациклин-опосредованного миокардиального повреждения [6]. Обсуждается, что механизмы данной патологии реализуются через дисфункцию митохондрий (митохондриальной НАДН-дегидрогеназы), изменение гомеостаза железа, генерацию окислительного стресса с помощью NRF2 и активных форм кислорода оксидом азота, опосредованную ферментами нейрональной NO-синтазы, развитие эндотелиальной дисфункции, стимуляцию апоптоза (индукция белка p53), пироптоза (активация провоспалительных молекул) и различных каспаз, а также через индукцию сигнального пути интерстициального и периваскулярного фиброза с участием матриксных металлопротеиназ и трансформирующего фактора роста- β [1, 6–10]. Однако роль данных факторов в дальнейшем прогрессировании дисфункции ЛЖ пока так и не определена.

Целью исследования являлось комплексное изучение прогностической роли гуморальных маркеров, отражающих основные механизмы инициирования кардиотоксического повреждения миокарда (эндотелин-1, растворимый Fas-L, NT-proBNP, фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин-1 β , матриксные металлопротеиназы-2 (ММП-2) и -9 (ММП-9), растворимая форма белка ST2 (sST2), тканевой ингибитор металлопротеиназы-1 и тетранектин), в оценке риска прогрессирования дисфункции ЛЖ, индуцированной приемом антрациклинов, в течение 12 мес наблюдения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 177 от 30.10.2018). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Данное исследование являлось проспективным наблюдательным одноцентровым. С декабря 2020 г. по сентябрь 2021 г. последовательно были включены 114 женщин в возрасте 48,0 (46,0; 52,0) лет, соответствующих критериям включения/исключения.

Критерии включения: 1) женщины с РМЖ без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе; 2) полихимиотерапия для лечения рака молочной железы в анамнезе: комбинация доксорубицина и циклофосфида (схема АС) либо комбинация доксорубицина, циклофосфида и доцетаксела (схема ТАС); 3) ремиссия рака; 4) впервые диагностированная дисфункция ЛЖ (симптоматическая или бессимптомная); 5) подписанное информированное согласие.

Критерии исключения: 1) сахарный диабет 1-го и 2-го типа; 2) ишемическая болезнь сердца; 3) артериальная гипертензия; 4) пороки клапанов и кардиомиопатии любой этиологии; 5) сердечная недостаточность с альтернативной причиной проявления; 6) скорость клубочковой фильтрации (СКД–ЕП) <50 мл/мин/м²; 7) печеночная недостаточность класса С по Чайлд – Пью; 8) уровень гемоглобина менее 100 г/л; 9) хронический алкоголизм или психические расстройства; 10) перенесенная ранее тромбоэмболия легочной артерии с высокой легочной гипертензией (систолическое давление в правом желудочке ≥ 45 мм рт. ст.); 11) тяжелая форма бронхиальной астмы или хронической обструктивной болезни легких; 12) патология щитовидной железы; 13) патология репродуктивной системы.

Кумулятивная доза доксорубицина составила 300–360 мг/м², также все пациенты перенесли лучевую терапию. Всем больным проводился тест 6-минутной ходьбы (ТШХ) для оценки функционального класса (ФК) сердечной недостаточности. Дисфункция ЛЖ была диагностирована в соответствии с Европейскими рекомендациями по кардионкологии (2022 г.) [11]. Согласно критериям, у 36 пациенток была выявлена симптоматическая дисфункция ЛЖ или сердечная недостаточность I–III ФК, а у 78 больных – бессимптомное развитие дисфункции ЛЖ, индуцированной приемом антрациклинов.

Эхокардиография (Эхо-КГ). Для выполнения двухмерной (2D, B-realtime) трансторакальной эхокардиографии использовали ультразвуковой сканер с улучшенной визуализацией PhilipsAffiniti 70. Все исследования выполнены одним высококвалифицированным специалистом исходно и через 12 мес наблюдения. При анализе ЭхоКГ-показателей оценивали линейные размеры сердца (измерения на базальном, среднем и верхушечном уровнях): толщину межжелудочковой перегородки (МЖП); толщину задней стенки (ТЗС), ЛЖ; конечный систолический (КСР) и диастолический размеры (КДР) ЛЖ, рассчитывали по формуле Симпсона фракцию выброса ЛЖ (ФВЛЖ).

Биохимический анализ. Забор крови осуществлялся путем венопункции, а образцы сыворотки, полученные после центрифугирования, хранились при температуре –24 °С с одним циклом замораживания-оттаивания. Уровни биомаркеров в сыворотке крови определяли с помощью иммуноферментного анализа – NT-proBNP (Biomedica Immunoassays, Австрия), ММП-2 и ММП-9 (eBioscience, США), тканевой ингибитор металлопротеиназы-1 (Biomedica Immunoassays, Австрия), sST2 (Presage® ST2 assay, Critical Diagnostics, США), тетранектин (eBioscience, США), эндотелин-1 (BG Medicine, Waltham, США), растворимый Fas-L (Human ELISA Kit, США), интерлейкин-1β (Boster Biological Technology, США) и фактор некроза опухоли альфа (TNFSF1A Immunoassay, Minneapolis, США).

Неблагоприятные сердечно-сосудистые события и динамическое наблюдение. Неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями являлись госпитализации по поводу прогрессирования симптомов сердечной недостаточности, снижение ФК на 1 и более (по NYHA), бессимптомное снижение фракции выброса на 10 и более абсолютных единиц (%), появление симптомов/признаков сердечной недостаточности. Всем больным после выявления дисфункции ЛЖ и включения в исследование назначалась оптимальная медикаментозная терапия. После проведенной коррекции лечения начинался период наблюдения. Через 12 мес посредством визита в клинику собирались и анализировались данные о наличии неблагоприятных событий и времени их наступления, изменениях медикаментозной терапии за этот срок, клиническом статусе больных, проводилась эхокардиография для оценки бессимптомного снижения ФВ ЛЖ.

Статистический анализ. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программ Statistica 10.0 и MedCalc 11.5.0.0. Данные представляли в виде медианы интерквартильного размаха $Me (Q_{25}; Q_{75})$. Для проверки статистических гипотез при сравнении двух независимых групп использовали *U*-критерий Манна – Уитни, при сравнении двух зависимых переменных – *W*-критерий Вилкоксона. При анализе качественных признаков проводили анализ таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 Пирсона. Для выявления предикторов неблагоприятного течения использовали ROC-анализ с построением характеристических кривых и расчетом AUC (площади под кривой). Однофакторный регрессионный анализ с расчетом отношения шансов (ОШ) с 95%-м доверительным интервалом (95%-й ДИ) использовали для оценки влияния уровней биомаркеров на риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых

событий. Критический уровень значимости p для всех используемых процедур анализа принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходно были обследованы 114 женщин в возрасте 48,0 (46,0; 52,0) лет без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска, получавших в анамнезе химиотерапевтическое лечение антрациклинами. Через 12 мес наблюдения все пациентки были ретроспективно разделены на две

группы: 1-ю группу ($n = 54$) составили больные с неблагоприятным течением дисфункции ЛЖ, индуцированной приемом антрациклинов, 2-ю группу ($n = 51$) – с благоприятным. Исходная клинико-демографическая характеристика пациентов не различалась между группами за исключением уровней ММП-2 и ММП-9, sST2 и тетранектина (табл. 1). У больных в группе 1 концентрации ММП-2 были выше на 8% ($p = 0,017$), ММП-9 на 15,7% ($p < 0,001$), sST2 на 26,9% ($p < 0,001$) и тетранектин был ниже на 24,5% ($p < 0,001$).

Таблица 1

Исходная клинико-демографическая характеристика, Ме (Q_{25} ; Q_{75})			
Параметр	Группа 1, $n = 54$	Группа 2, $n = 60$	p
Возраст, лет	48 (46; 50)	50 (48; 52)	0,918
КД доксорубина, мг/м ²	360 (300; 360)	360 (300; 360)	0,817
Индекс массы тела, кг/м ²	24,7 (21,8; 25,8)	23,0 (21,1; 25,6)	0,781
Схема полихимиотерапии, n (%):			
– АС;	29 (53,7)	36 (60,0)	0,747
– ТАС	25 (46,3)	24 (40,0)	0,516
Стадия рака молочной железы, n (%):			
– 2А–2В;	34 (62,9)	39 (65,0)	0,712
– 3А–3В	20 (37,1)	21 (35,0)	0,716
Частота сердечных сокращений, уд/мин	75 (68; 83)	72 (69; 81)	0,615
Систолическое АД, мм рт. ст.	115 (112; 124)	115 (110; 120)	0,981
Диастолическое АД, мм рт. ст.	70 (68; 79)	72 (69; 80)	0,761
Курение, n (%)	7 (12,9)	9 (15,0)	0,153
ХОБЛ, n (%)	4 (7,4)	5 (8,3)	0,614
Менопауза, n (%)	40 (74,1)	43 (71,1)	0,515
СКФ, мл/мин/м ²	89 (78; 96)	88 (76; 98)	0,192
Дистанция ТШХ, м	554 (451; 574)	558 (461; 598)	0,291
Общий холестерол, ммоль/л	5,2 (4,85; 5,7)	5,25 (4,8; 5,7)	0,616
Калий, ммоль/л	4,2 (3,9; 4,7)	4,3 (3,96; 4,56)	0,761
Гемоглобин, г/л	109,5 (100; 117)	108,5 (101; 117,5)	0,173
NT-proBNP, пг/мл	324,7 (263,05; 378,2)	316,6 (260,1; 377,7)	0,832
ММП-2, нг/мл	376,8 (329,5; 426,7)	348,1 (295,3; 381,7)	0,017
ММП-9, нг/мл	23,6 (21,4; 24,6)	19,9 (19,4; 20,7)	<0,001
ТИМП-1, нг/мл	1191 (998,3; 1651,1)	1087 (912; 1429,1)	0,412
Растворимый ST2, нг/мл	41,2 (32,1; 47,6)	30,1 (27,3; 34,9)	<0,001
Тетранектин, нг/мл	13,9 (12,7; 16,8)	18,4 (16,9; 20,7)	<0,001
Эндотелин-1, нг/мл	6,96 (5,34; 7,61)	6,32 (4,79; 7,03)	0,756
Растворимый Fas-L, нг/мл	117,9 (103; 137,5)	109,1 (99,7; 128,3)	0,376
Интерлейкин-1 β , нг/мл	5,4 (4,7; 6,3)	5,9 (4,9; 6,1)	0,541
Фактор некроза опухоли α , нг/мл	5,3 (4,9; 6,2)	5,6 (4,8; 6,7)	0,172

Примечание. АС-схема – комбинация доксорубина и циклофосфида; ТАС-схема – комбинация доксорубина, циклофосфида и доцетаксела; КД – кумулятивная доза; ММП – матриксная металлопротеиназа; СКФ – скорость клубочковой фильтрации (СКД–ЕРІ); ТИМП-1 – тканевой ингибитор металлопротеиназы; ТШХ – тест 6-минутной ходьбы; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

На момент включения в исследование эхокардиографические параметры также были сопоставимы в обеих группах. Однако через 12 мес наблюдения в 1-й группе ФВ ЛЖ статистически значимо ($p < 0,001$) снизилась на 8% с 50 (48; 51) до 46 (39; 49,5)%; КСР увеличился на 3,0% ($p = 0,037$) и КДР

на 4,0% ($p = 0,001$); размер левого предсердия (ЛП) возрос на 3,1% (0,049); дистанция ТШХ уменьшилась ($p = 0,045$) на 5,1%. В группе 2 ФВ ЛЖ увеличилась ($p = 0,005$) на 7,4% с 50 (47; 53) до 54 (51; 55)%; дистанция ТШХ возросла ($p = 0,011$) на 10% (табл. 2).

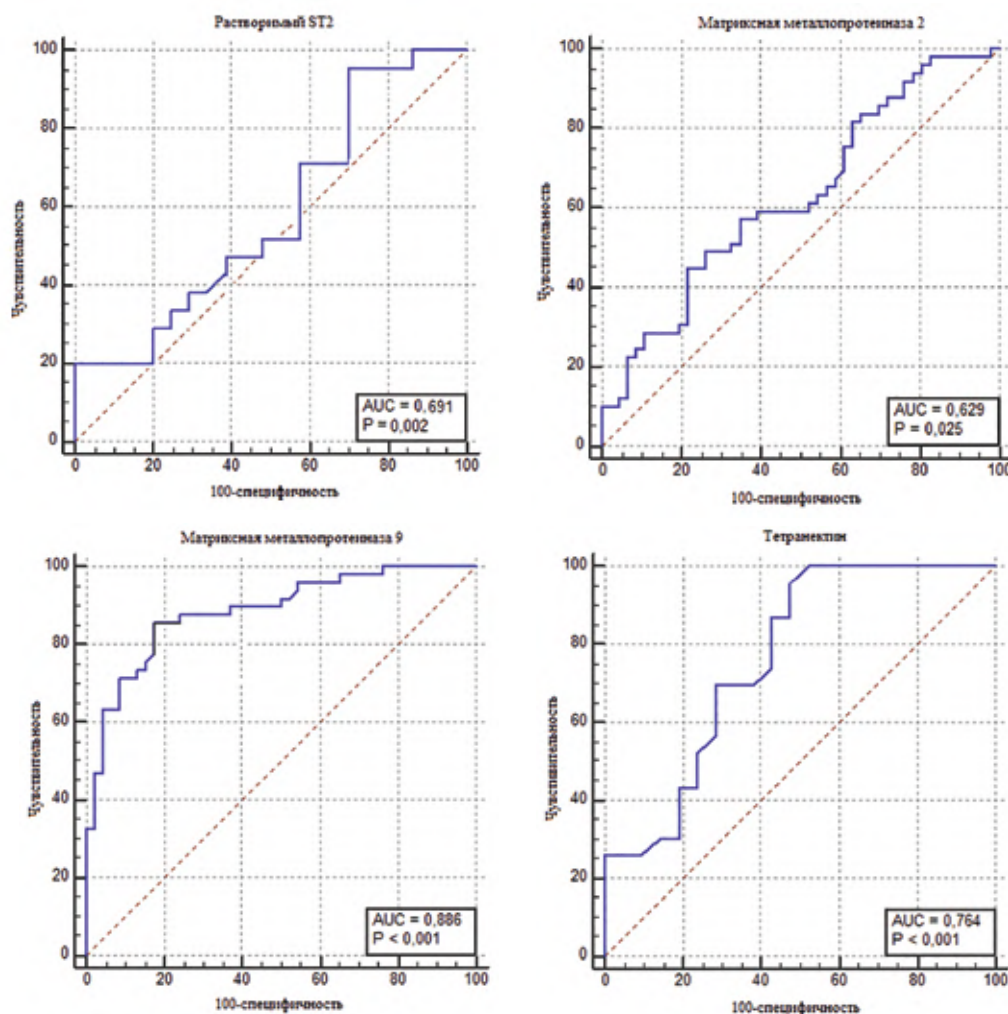
Таблица 2

Динамика эхокардиографических параметров и дистанции ТШХ, Ме (Q_{25} ; Q_{75})						
Параметр	Исходно		p	Через 12 мес		p
	Группа 1, $n = 54$	Группа 2, $n = 60$		Группа 1, $n = 54$	Группа 2, $n = 60$	
ФВЛЖ, %	50 (48; 51)	50 (47; 53)	0,699	46 (39; 49,5)	54 (51; 55)	<0,001
ЛП, мм	31 (30; 35)	30 (29; 33,3)	<0,001	32 (31; 37)	31 (29,5; 34)	<0,001
КДР, мм	50 (48; 51,0)	48 (45; 50,5)	0,079	52 (48; 54)	48 (45; 49)	<0,001
КСР, мм	36 (34; 38)	36 (33; 38,5)	0,889	37 (36; 39)	34 (32; 36)	<0,001
МЖП, мм	10,5 (10; 11)	10,5 (10; 11)	0,783	11 (10; 11)	10,5 (10; 11)	0,041
ТЗС, мм	11 (10; 12)	11 (10; 12)	0,076	11 (10; 12)	11 (10; 12)	0,008
ГПД, %	-6,1 (-14,8; -18,3)	-15,9 (-13,6; -17,8)	0,162	-14,5 (-13,1; -17,2)	-15,1 (-13,3; -17,9)	<0,001
ТШХ, м	412 (364; 466)	429 (356; 470)	0,617	391 (332; 412)	476 (400; 517)	<0,001

Примечание. ГПД – глобальная продольная деформация левого желудочка; КДР – конечный диастолический размер; КСР – конечный систолический размер; ЛП – левое предсердие; МЖП – межжелудочковая перегородка; ТЗС – толщина задней стенки левого желудочка; ТШХ – дистанция теста 6-минутной ходьбы; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

По данным ROC-анализа, концентрации ММП-2 $\geq 338,8$ пг/мл (чувствительность 57%, специфичность 78%; AUC = 0,629; $p = 0,025$), ММП-9 $\geq 22,18$ пг/мл (чувствительность 89%, специфичность 87%; AUC = 0,886; $p < 0,001$), sST2 $\geq 32,4$ нг/мл (чувствительность 64%, специфичность 70,5%; AUC = 0,691; $p = 0,002$) и тетранектин $\leq 15,4$ нг/мл (чувстви-

тельность 69%, специфичность 72%; AUC = 0,764; $p < 0,001$) были идентифицированы как предикторы неблагоприятного течения дисфункции ЛЖ в течение 12 мес наблюдения (рис. 1). При сравнении ROC-кривых установлено, что концентрации ММП-9 ($p = 0,002$) были более значимыми предикторами (рис. 2).



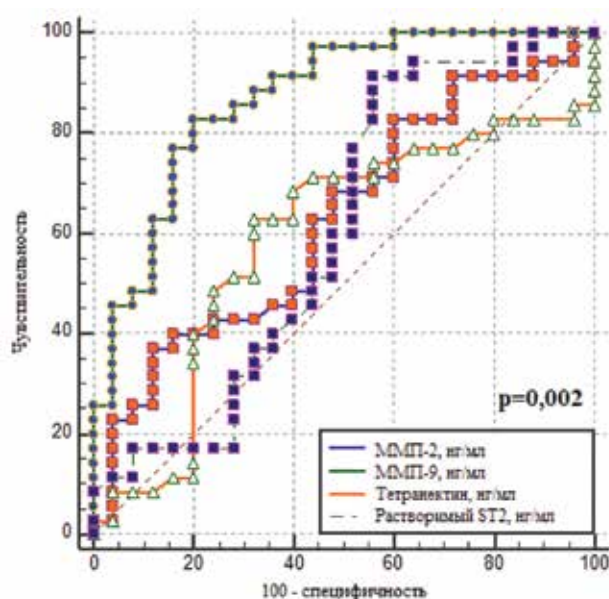


Рис. 2. Сравнение ROC-кривых концентраций гуморальных маркеров в оценке риска прогрессирования дисфункции ЛЖ, индуцированной приемом антрациклинов

По данным однофакторного регрессионного анализа установлено, что гиперэкспрессия ММП-2 $\geq 38,8$ нг/мл (ОШ 1,92; 95%-й ДИ 1,09–3,93; $p = 0,003$), ММП-9 $\geq 22,18$ нг/мл (ОШ 4,76; 95%-й ДИ 2,98–14,54; $p < 0,0001$), растворимого ST2 $\geq 32,4$ нг/мл (ОШ 2,01; 95%-й ДИ 1,54–4,18; $p = 0,012$), а также снижение экспрессии тетранектина $\leq 15,4$ нг/мл (ОШ 2,98; 95%-й ДИ 1,23–4,97; $p = 0,001$) были связаны с прогрессированием дисфункции ЛЖ, индуцированной приемом антрациклинов, в течение 12 мес наблюдения (табл. 3).

Таблица 3

Результаты однофакторного регрессионного анализа			
Фактор	ОШ	95%-й ДИ	p
ММП-2 ($<38,8 / \geq 38,8$ нг/мл)	1,92	1,09–3,93	0,003
ММП-9 ($<22,18 / \geq 22,18$ нг/мл)	4,76	2,98–14,54	$<0,0001$
sST2 ($<32,4 / \geq 32,4$ нг/мл)	2,01	1,54–4,18	0,012
Тетранектин ($>15,4 / \leq 15,4$ нг/мл)	2,98	1,23–4,97	0,001

ОБСУЖДЕНИЕ

Доксорубин, впервые выделенный в начале 1960-х гг., остается одним из наиболее эффективных антрациклиновых антибиотиков с противоопухолевой активностью в отношении РМЖ [2]. Однако его использование имеет дозозависимые сердечно-сосудистые токсические эффекты, которые приводят к изменениям в кардиомиоцитах, сосудах и эндотелии, что потенциально может привести к развитию тяжелой и необратимой дисфункции ЛЖ [2–4, 11].

Одними из пусковых механизмов формирования антрациклинового повреждения миокарда являются образование активных форм кислорода (АФК), развитие эндотелиальной дисфункции и блокирование топоизомеразы 2 β в кардиомиоцитах. Ингибирование топоизомеразы 2 β доксирубицином в кардиомиоцитах приводит к повреждению митохондрий, активации внутреннего p53-опосредованного и внешнего Fas-L путей апоптоза [12].

В отличие от инициации дисфункции ЛЖ, установлено, что пусковыми механизмами для его дальнейшего прогрессирования являются процессы фиброобразования миокарда и тканевой гипоксии, что, скорее всего, провоцируется нарушением функции эндотелия и развитием периваскулярного фиброза, а также запуском апоптоза кардиомиоцитов [13]. Доказано, что миоцитоллиз, очаговый некроз миокарда, очаговый фиброз миокарда и диффузный интерстициальный фиброз в значительной степени связаны с применением антрациклинов [14]. Теперь фиброз миокарда, ранее считавшийся неспецифическим признаком, является основным компонентом ремоделирования сердца, вызванного приемом антрациклинов, даже после применения низких кумулятивных доз [15]. В конечном итоге прямая гибель кардиомиоцитов и последующий фиброз способствуют нарушению сердечной функции и снижению клеточной реакции на гипоксию [16]. В нашем исследовании мы установили, что биомаркеры фиброза, такие как sST2, ММП-2, ММП-9 и тетранектина, были вовлечены в дальнейшее прогрессирование дисфункции ЛЖ.

Матриксные металлопротеиназы присутствуют в нормальном сердце в неактивной форме. Активация ММП у пациентов с сердечной недостаточностью, особенно желатиназ ММП-2 и ММП-9, связана с неблагоприятным ремоделированием и дилатацией ЛЖ [17]. ММП-2 и ММП-9 секретируются сердечными фибробластами, кардиомиоцитами, эндотелиальными и иммунными клетками [18], и их экспрессия может повышаться при окислительном стрессе, эндотелиальной дисфункции и воспалении [19–21]. Доксорубин вызывает значительное увеличение образования АФК и быстрое увеличение экспрессии и активации металлопротеиназ, что объясняет присутствие и активность ММП-2 и ММП-9 при антрациклин-индуцированном повреждении [20]. Матриксная металлопротеиназа-2 и, вероятно, также ММП-9 стимулируются окислительным стрессом как на транскрипционном, так и на посттрансляционном уровнях.

Во-первых, окислительный стресс усиливает транскрипцию ММП-2, включая экспрессию *de novo*

внутриклеточной ММП-2, укороченной с N-конца, посредством альтернативного промотора в первом интроне [22]. Во-вторых, внутриклеточная ММП-2 напрямую активируется пероксинитритом посредством S-глутатиолирования, открывая свой каталитический сайт [23]. ММП-2 наиболее известна не только тем, что протеолизует белки внеклеточного матрикса, но она также активна внутри кардиомиоцитов, где расщепляет саркомерные белки [23, 24].

Изменения экстрацеллюлярного матрикса и выраженная транскрипционная активация некоторых специфических ММП при антрациклин-индуцированном ремоделировании сердца были продемонстрированы на нескольких моделях животных [14, 25]. У крыс эффекты доксирубина были ассоциированы со стимуляцией активности ММП-2 и ММП-9 в плазме и экспрессии ММП-2 в тканях, что было связано со стимуляцией активации АКТ1киназы, ингибированием супероксиддисмутазы, повышением уровня супероксида, индукцией экспрессии iNOS и активацией каспазы-3 [25]. В ишемической модели, индуцированной приемом антрациклинов, хронической кардиомиопатии у кроликов иммуногистохимический анализ выявил повышенную экспрессию ММП-2 как в кардиомиоцитах, так и в фибробластах [14]. Повышение концентрации ММП-2, ММП-7 и ММП-9, а также уровней ТИМП-3 и ТИМП-4 было отмечено в группе детей, получавших высокие дозы антрациклина [26].

В нашем исследовании продемонстрировано, что пациентки с неблагоприятным течением дисфункции ЛЖ, индуцированной приемом антрациклинов, имели более высокие значения ММП-2 и ММП-9, чем больные с благоприятными исходами. По данным ROC-анализа, концентрации ММП-2 $\geq 338,8$ пг/мл ($AUC = 0,629$; $p = 0,025$) и ММП-9 $\geq 22,18$ пг/мл ($AUC = 0,886$; $p < 0,001$) были идентифицированы как предикторы неблагоприятного течения дисфункции ЛЖ. При этом установлено, что концентрации ММП-9 ($p = 0,002$) были более значимыми предикторами. Эти данные доказывают, что матриксные металлопротеиназы, несомненно, участвуют в патогенезе антрациклин-опосредованного повреждения миокарда.

Тетранектин – потенциально новый биомаркер сердечной недостаточности – экспрессируется в миокарде и ассоциируется с сердечным фиброзом. Предполагается, что тетранектин играет роль в ремоделировании тканей благодаря его способности стимулировать активацию плазминогена и его экспрессию в развивающихся тканях, таких как кости и мышцы [27]. Он также был обнаружен в эндотелиальных и эпителиальных тканях, особенно

в клетках с высокой запасющей функцией, таких как париетальные клетки и клетки абсорбирующего поверхностного эпителия тонкой кишки, протоков экзокринных желез и псевдомногослойного респираторного эпителия. Также мезенхимальные клетки вызывают положительную реакцию окрашивания на тетранектин, которая наиболее заметна в тучных клетках, но также присутствует в некоторых лимфоцитах, плазматических клетках, макрофагах, гранулоцитах, поперечнополосатых и гладкомышечных клетках и фибробластах [28, 29].

В течение многих лет этот биомаркер оценивали у онкологических больных, и было обнаружено, что он присутствует во внеклеточном матриксе некоторых карцином человека (опухоли молочной железы, толстой кишки и яичников); тогда как низкие уровни тетранектина в плазме были связаны с повышенным риском прогрессирования рака и смертности [30]. В случае рака яичников снижение уровня тетранектина в плазме было более сильным предиктором неблагоприятного прогноза, чем стадия рака [28]. Показано, что концентрации тетранектина в сыворотке крови снижаются не только при раке, но и при несердечных патологических состояниях (сепсис, воспалительные заболевания) [31]. Недавно было установлено, что тетранектин может быть потенциально новым диагностическим биомаркером сердечной недостаточности, который накапливается в миокарде и ассоциируется с сердечным фиброзом. Результаты исследования показали значительную экспрессию тетранектина в миокарде человека и корреляцию со степенью фиброза тканей, возможно, за счет его роли в ремоделировании внеклеточного матрикса [32].

К. McDonald и соавт. впервые выдвинули и доказали гипотезу о том, что снижение уровня циркулирующего тетранектина указывает на его аккумуляцию в миокарде для борьбы с интерстициальным фиброзом миокарда, поэтому, возможно, снижение циркулирующего тетранектина может predisполагать к развитию сердечной недостаточности [32]. В другом исследовании более высокие уровни тетранектина в плазме были обратно связаны с риском атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний [33]. Y. Chen и соавт. сообщили о более низких уровнях тетранектина в сыворотке у пациентов с ишемической болезнью сердца по сравнению со здоровыми субъектами, и была выдвинута гипотеза о том, что повреждение эндотелия, связанное с атеросклерозом, может приводить к накоплению тетранектина в интима в комплексах атеросклеротических бляшек с липопротеином (а) и (или) фибрином, таким образом, снижая его уровни в сыворотке [34]. Нами было продемонстрировано, что уровень циркулирующего

тетранектина был в большей степени снижен у пациентов с неблагоприятным течением дисфункции ЛЖ, чем у пациентов, имевших благоприятное течение ($p < 0,001$), а его снижение $\leq 15,4$ нг/мл ($AUC = 0,764$; $p < 0,001$) было идентифицировано как предиктор неблагоприятного течения дисфункции ЛЖ в течение 12 мес наблюдения.

Одним из основных биомаркеров, сигнализирующим о наличии и тяжести неблагоприятного ремоделирования сердца и фиброзированию ткани, которые возникают при инфаркте миокарда, остром коронарном синдроме или прогрессировании хронической сердечной недостаточности, является sST2 [35]. У больных с дисфункцией ЛЖ уровень sST2, вероятнее всего, отражает периартериоллярный фиброз, который может возникнуть как следствие эндотелиальной дисфункции. Образование АФК, апоптоз и нарушение функции эндотелия могут способствовать периартериоллярному фиброзу и микрососудистому разрежению, приводя к гиперэкспрессии sST2 [36]. По данным ROC-анализа, концентрация sST2 $\geq 32,4$ нг/мл ($AUC = 0,691$; $p = 0,002$) также была идентифицирована как предиктор неблагоприятного течения дисфункции ЛЖ в течение 12 мес наблюдения.

Наилучшим вариантом прогнозирования развития дисфункции ЛЖ с точки зрения кардиолога является разработка многофакторных панелей (так называемый мультибиомаркерный анализ), которые бы применялись в специально разработанных системных алгоритмах [37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, установлено, что гиперэкспрессия ММП-2 и ММП-9, растворимого ST2 и гипоекспрессия тетранектина могут быть рассмотрены как неинвазивные маркеры для оценки риска прогрессирования дисфункции левого желудочка, индуцированной приемом антрациклинов. При этом уровни ММП-9 являются наиболее значимыми предикторами ($p = 0,002$).

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Adhikari A., Asdaq S.M.B., Al Hawaj M.A., Chakraborty M., Thapa G., Bhuyan N.R. et al. Anticancer drug-induced cardiotoxicity: insights and pharmacogenetics. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(10):970. DOI: 10.3390/ph14100970.
- Saleh Y., Abdelkarim O., Herzallah K., Abela G.S. Anthracycline-induced cardiotoxicity: mechanisms of action, incidence, risk factors, prevention, and treatment. *Heart Fail Rev*. 2021;26(5):1159–1173. DOI: 10.1007/s10741-020-09968-2.
- Curigliano G., Cardinale D., Dent S., Criscitiello C., Aseyev O., Lenihan D. et al. Cardiotoxicity of anticancer treatments: epidemiology, detection, and management. *CA Cancer J. Clin*. 2016;66(4):309–325. DOI: 10.3322/caac.21341.
- Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodriguez Munoz D., Abo-ysans V., Asteggiano R., Galderisi M. et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC committee for practice guidelines: the task force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology. *Eur. J. Heart Fail*. 2017;19(1):9–42. DOI: 10.1002/ehf.654.
- Lakhani H.V., Pillai S.S., Zehra M., Dao B., Tirona M.T., Thompson E. et al. Detecting early onset of anthracyclines-induced cardiotoxicity using a novel panel of biomarkers in West-Virginian population with breast cancer. *Sci. Rep*. 2021;11(1):7954. DOI: 10.1038/s41598-021-87209-8.
- Mitry M.A., Edwards J.G. Doxorubicin induced heart failure: phenotype and molecular mechanisms. *Int. J. Cardiol. Heart Vasc*. 2016;10:17–24. DOI: 10.1016/j.ijcha.2015.11.004.
- Fabiani I., Aimo A., Grigoratos C., Castiglione V., Gentile F., Saccaro L.F. et al. Oxidative stress and inflammation: determinants of anthracycline cardiotoxicity and possible therapeutic targets. *Heart Fail Rev*. 2021;26(4):881–890. DOI: 10.1007/s10741-020-10063-9.
- Bansal N., Adams M.J., Ganatra S., Colan S.D., Aggarwal S., Steiner R. et al. Strategies to prevent anthracycline-induced cardiotoxicity in cancer survivors. *Cardio-Oncology*. 2019;5:1–22. DOI: 10.1186/s40959-019-0054-5.
- Songbo M., Lang H., Xinyong C., Bin X., Ping Z., Liang S. Oxidative stress injury in doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Toxicol. Lett*. 2019;307:41–48. DOI: 10.1016/j.toxlet.2019.02.013.
- Aminkeng F., Ross C.J., Rassekh S.R., Hwang S., Rieder M.J., Bhavsar A.P. et al. CPNDS Clinical Practice Recommendations Group. Recommendations for genetic testing to reduce the incidence of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Br. J. Clin. Pharmacol*. 2016;82(3):683–695. DOI: 10.1111/bcp.13008.
- Lyon A.R., López-Fernández T., Couch L.S., Asteggiano R., Aznar M.C., Bergler-Klein J. et al. ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur. Heart J*. 2022;43(41):4229–4361. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac244.
- Capranico G., Tinelli S., Austin C.A., Fisher M.L., Zunino F. Different patterns of gene expression of topoisomerase 2 isoforms in differentiated tissues during murine development. *Biochim. Biophys. Acta*. 1992;1132(1):43–48. DOI: 10.1016/0167-4781(92)90050-A.
- Grakova E.V., Shilov S.N., Kopeva K.V., Berezikova E.N., Popova A.A., Neupokoeva M.N. et al. Extracellular matrix remodeling in anthracycline-induced cardiotoxicity: What place on the pedestal? *Int. J. Cardiol*. 2022;350:55–61. DOI: 10.1016/j.ijcard.2022.01.013.
- Adamcová M., Potáčová A., Popelová O. et al. Cardiac remodeling and MMPs in the model of chronic daunorubicin-induced cardiomyopathy in rabbits. *Physiol. Res*. 2010;59(5):831–836. DOI: 10.33549/physiolres.931797.
- Saleh Y., Abdelkarim O., Herzallah K., Abela G.S. Anthracycline-induced cardiotoxicity: mechanisms of action, inci-

- dence, risk factors, prevention, and treatment. *Heart Fail Rev.* 2021;26(5):1159–1173. DOI: 10.1007/s10741-020-09968-2.
16. Leerink J.M., van de Ruit M., Feijen E.A.M. et al. Extracellular matrix remodeling in animal models of anthracycline-induced cardiomyopathy: a meta-analysis. *J. Mol. Med. (Berlin)*. 2021;99(9):1195–1207. DOI: 10.1007/s00109-021-02098-8.
17. Octavia Y., Tocchetti C.G., Gabrielson K.L., Janssens S., Crijns H.J., Moens A.L. Doxorubicin-induced cardiomyopathy: from molecular mechanisms to therapeutic strategies. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2012;52(6):1213–1225. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2012.03.006.
18. Vanhoutte D., Heymans S. TIMPs and cardiac remodeling: ‘embracing the MMP-independent-side of the family’. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2010;48(3):445–453. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2009.09.013.
19. Schulz R. Intracellular targets of matrix metalloproteinase-2 in cardiac disease: rationale and therapeutic approaches. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2007;47:211–242. DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.47.120505.105230.
20. Chan B.Y.H., Roczkowsky A., Cho W.J., Poirier M., Sergi C., Keschrumrus V. et al. MMP inhibitors attenuate doxorubicin cardiotoxicity by preventing intracellular and extracellular matrix remodeling. *Cardiovasc. Res.* 2021;117(1):188–200. DOI: 10.1093/cvr/cvaa017.
21. Fanjul-Fernández M., Folgueras A.R., Cabrera S., López-Otín C. Matrix metalloproteinases: Evolution, gene regulation and functional analysis in mouse models. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Cell Research.* 2010;1803(1):3–19. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2009.07.004.
22. Alfonso-Jaume M.A., Bergman M.R., Mahimkar R., Cheng S., Jin Z.Q., Karliner J.S. et al. Cardiac ischemia-reperfusion injury induces matrix metalloproteinase-2 expression through the AP-1 components FosB and JunB. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2006;291(4):H1838–H1846. DOI: 10.1152/ajpheart.00026.2006.
23. Chan B.Y.H., Roczkowsky A., Moser N., Poirier M., Hughes B.G., Ilarraza R. et al. Doxorubicin induces de novo expression of N-terminal-truncated matrix metalloproteinase-2 in cardiac myocytes. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2018;96(12):1238–1245. DOI: 10.1139/cjpp-2018-0275.
24. Spinale F.G., Janicki J.S., Zile M.R. Membrane-associated matrix proteolysis and heart failure. *Circ. Res.* 2013;112(1):195–208. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.112.266882.
25. Ivanová M., Dvořáková I., Okruhlicová L., Tribulová N., Simončíková P., Barteková M. et al. Chronic cardiotoxicity of doxorubicin involves activation of myocardial and circulating matrix metalloproteinases in rats. *Acta Pharmacol. Sin.* 2012;33(4):459–469. DOI: 10.1038/aps.2011.194.
26. Toro-Salazar O.H., Lee J.H., Zellars K.N., Perreault P.E., Mason K.C., Wang Z. et al. Use of integrated imaging and serum biomarker profiles to identify subclinical dysfunction in pediatric cancer patients treated with anthracyclines. *Cardiooncology.* 2018;4:4. DOI: 10.1186/s40959-018-0030-5.
27. Wewer U.M., Ibaraki K., Schjørring P., Durkin M.E., Young M.F., Albrechtsen R. A potential role for tetranectin in mineralization during osteogenesis. *J. Cell Biol.* 1994;127(6Pt1):1767–1775. DOI: 10.1083/jcb.127.6.1767.
28. Nielsen H., Clemmensen I., Kharazmi A. Tetranectin: a novel secretory protein from human monocytes. *Scand. J. Immunol.* 1993;37(1):39–42. DOI: 10.1111/j.1365-3083.1993.tb01662.x.
29. Christensen L., Clemmensen I. Tetranectin immunoreactivity in normal human tissues. An immunohistochemical study of exocrine epithelia and mesenchyme. *Histochemistry.* 1989;92(1):29–35. DOI: 10.1007/BF00495012.
30. Ho J.E., Lyass A., Courchesne P., Chen G., Liu C., Yin X. et al. Protein biomarkers of cardiovascular disease and mortality in the community. *J. Am. Heart Assoc.* 2018;13;7(14):e008108. DOI: 10.1161/JAHA.117.008108.
31. Mogues T., Etzerodt M., Hall C., Engelich G., Graversen J.H., Hartshorn K.L. Tetranectin binds to the kringle 1-4 form of angiostatin and modifies its functional activity. *J. Biomed. Biotechnol.* 2004;2004(2):73–78. DOI: 10.1155/S110724304307096.
32. McDonald K., Glezeva N., Collier P. Tetranectin, a potential novel diagnostic biomarker of heart failure, is expressed within the myocardium and associates with cardiac fibrosis. *Sci. Rep.* 2020;10(1):7507. DOI: 10.1038/s41598-020-64558-4.
33. Iba K., Hatakeyama N., Kojima T., Murata M., Matsumura T., Wewer U.M. et al. Impaired cutaneous wound healing in mice lacking tetranectin. *Wound Repair Regen.* 2009;17(1):108–112. DOI: 10.1111/j.1524-475X.2008.00447.x.
34. Chen Y., Han H., Yan X., Ding F., Su X., Wang H. et al. Tetranectin as a potential biomarker for stable coronary artery disease. *Sci. Rep.* 2015;5:17632. DOI: 10.1038/srep17632.
35. Копьева К.В., Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Солдатенко М.В., Огуркова О.Н., Ахмедов Ш.Д. Роль нового биомаркера ST2 в оценке ремоделирования миокарда у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. *Кардиология.* 2018;58(10S):33–43. DOI: 10.18087/cardio.2498.
36. Garbern J.C., Williams J., Kristl A.C., Malick A., Rachmin I., Gaeta B. et al. Dysregulation of IL-33/ST2 signaling and myocardial periarteriolar fibrosis. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2019;128:179–186. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2019.01.018.
37. Останко В.Л., Калачева Т.П., Калужина Е.В., Лившиц И.К., Шаловой А.А., Черногорюк Г.Э. и др. Биологические маркеры в стратификации риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии: настоящее и будущее. *Бюллетень сибирской медицины.* 2018;17(4):264–280. DOI: 10.20538/1682-0363-2018-4-264-280.

Вклад авторов

Гракова Е.В. – разработка концепции и дизайна исследования, координация выполнения исследования, написание текста статьи, окончательное утверждение содержания для публикации рукописи. Копьева К.В. – статистическая обработка данных, про-

верка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение содержания для публикации рукописи. Шилов С.Н. – составление базы данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение содержания для публикации рукописи. Бобылева Е.Т. – анализ литературы, получение и интерпретация клинических данных, составление базы данных, окончательное утверждение содержания для публикации рукописи. Березикова Е.Н. – получение и интерпретация клинических данных, составление базы данных, окончательное утверждение содержания для публикации рукописи. Калюжин В.В. – анализ литературы, интерпретация данных, написание текста статьи, окончательное утверждение содержания для публикации рукописи. Тепляков А.Т. – координация выполнения исследования, написание текста статьи, окончательное утверждение содержания для публикации рукописи.

Информация об авторах

Гракова Елена Викторовна – д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник, отделение патологии миокарда, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, gev@cardio-tomsk.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4019-3735>

Копьева Кристина Васильевна – канд. мед. наук, науч. сотрудник, отделение патологии миокарда, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, kristin-kop@inbox.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2285-6438>

Шилов Сергей Николаевич – д-р мед. наук, доцент кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии, НГМУ, г. Новосибирск, newsib54@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-7777-6419>

Бобылева Елена Таировна – ассистент, кафедра поликлинической терапии и общей врачебной практики, НГМУ, г. Новосибирск, lalala777elena@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4223-3457>

Березикова Екатерина Николаевна – д-р мед. наук, доцент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики, НГМУ, г. Новосибирск, berezikova@ngs.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9630-0213>

Калюжин Вадим Витальевич – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск, kalyuzhinvv@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9640-2028>

Тепляков Александр Трофимович – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотрудник, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, vgelen1970@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-0721-0038>

(✉) **Копьева Кристина Васильевна**, Kristin-kop@inbox.ru

Поступила в редакцию 03.03.2023;
одобрена после рецензирования 16.03.2023;
принята к публикации 23.03.2022

Ассоциация полиморфизмов генов *MnSOD* и *GPX1* с риском развития хронического пылевого бронхита

Жукова А.Г.^{1,2}, Казизкая А.С.^{1,2}, Ядыкина Т.К.¹, Гуляева О.Н.¹

¹ Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний (НИИ КППГЗ)

Россия, 654041, г. Новокузнецк ул. Кутузова, 23

² Кузбасский гуманитарно-педагогический институт (КГПИ), Кемеровский государственный университет (КемГУ)

Россия, 654041, г. Новокузнецк, ул. Циолковского, 23

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценить связь полиморфных локусов генов *MnSOD* (rs4880) и *GPX1* (rs1050450) с риском развития хронического пылевого бронхита у работников основных профессий угледобывающей отрасли.

Материалы и методы. В исследование включены 182 работника угольных шахт с длительным воздействием высоких концентраций угольно-породной пыли, среди которых 116 человек с ранее установленным диагнозом «хронический пылевой бронхит» (ХПБ), 66 – лица без патологии бронхолегочной системы, работающие в тех же санитарно-гигиенических условиях. Полиморфизмы генов *MnSOD* (rs4880) и *GPX1* (rs1050450) изучали с помощью полимеразной цепной реакции.

Результаты. Впервые для полиморфизмов генов ферментов антиоксидантной защиты – *MnSOD* (rs4880) и *GPX1* (rs1050450) установлена статистически значимая ассоциация с ХПБ. Так, шанс обнаружить гомозиготный генотип A/A (Val/Val) *MnSOD* у шахтеров с ХПБ в 2 раза выше, чем в группе сравнения ($\chi^2 = 5,42$; $p = 0,02$; отношение шансов (ОШ) 2,21; 95%-й доверительный интервал (95%-й ДИ) 1,13–4,33), тогда как шанс обнаружить гомозиготный генотип G/G (Pro/Pro) *GPX1* у шахтеров с ХПБ почти в 6 раз выше, чем в группе сравнения ($\chi^2 = 21,47$; $p = 0,001$; ОШ 5,89; 95%-й ДИ 2,65–13,08). Выявлено, что сочетание генотипов AA/GG генов *MnSOD/GPX1* статистически значимо связано с полуторакратным риском развития ХПБ ($\chi^2 = 11,49$; $p < 0,001$; относительный риск 1,59; 95%-й ДИ 1,36–1,84), тогда как шанс обнаружить это сочетание генотипов у шахтеров с патологией бронхолегочной системы в 15 раз выше, чем в группе сравнения (ОШ 15,09; 95%-й ДИ 1,99–114,64).

Заключение. Показано, что маркером генетической предрасположенности к развитию ХПБ является носительство гомозиготных генотипов A/A в локусе rs4880 *MnSOD* и G/G в локусе rs1050450 *GPX1*. Сочетание гомозиготных генотипов изученных генов AA/GG *MnSOD/GPX1* свидетельствует о полуторакратном риске развития ХПБ. Носительство одного из трех сочетаний генотипов генов *MnSOD* и *GPX1*: GG/AA, AA/AA и AG/AA свидетельствует о резистентности к формированию ХПБ.

Ключевые слова: полиморфизм генов, *MnSOD*, *GPX1*, угольно-породная пыль, хронический пылевой бронхит

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

Источник финансирования. Работа выполнена по государственному заданию в рамках бюджетной темы Научно-исследовательского института комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний (№ АААА-А19-119013190126-6).

Соответствие правилам этики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике НИИ КППГЗ (протокол № 3, §1 от 28.04.2022).

Для цитирования: Жукова А.Г., Казницкая А.С., Ядыкина Т.К., Гуляева О.Н. Ассоциация полиморфизмов генов *MnSOD* и *GPX1* с риском развития хронического пылевого бронхита. *Бюллетень сибирской медицины*. 2023;22(3):36–42. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-3-36-42>.

Association of *MnSOD* and *GPX1* gene polymorphisms with a risk of chronic dust-induced bronchitis

Zhukova A.G.^{1,2}, Kazitskaya A.S.^{1,2}, Yadykina T.K.¹, Gulyaeva O.N.¹

¹ Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases
23, Kutuzova Str., Novokuznetsk, 654041, Russian Federation

² Kuzbass Humanitarian Pedagogical Institute, Kemerovo State University
23, Tsiolkovskogo Str., Novokuznetsk, 654041, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To assess the association of the *MnSOD* (rs4880) and *GPX1* (rs1050450) gene polymorphisms with a risk of developing chronic dust-induced bronchitis in workers of the coal mining industry.

Materials and methods. The study included 182 coal miners with prolonged exposure to high concentrations of coal dust, including 116 people with a previously established diagnosis of chronic dust-induced bronchitis (CDB) and 66 people without pathology of the bronchopulmonary system, working under the same sanitary and hygienic conditions. Polymorphisms of the *MnSOD* (rs4880) and *GPX1* (rs1050450) genes were studied using polymerase chain reaction.

Results. For the first time, we established a statistically significant association between the polymorphisms of the *MnSOD* (rs4880) and *GPX1* genes (rs1050450) and CDB. Thus, the chance of detecting the homozygous A/A (Val/Val) *MnSOD* genotype in miners with CDB was 2 times higher than in the comparison group ($\chi^2 - 5.42$; $p = 0.02$; odds ratio (OR) 2.21; 95% confidence interval (CI) 1.13–4.33), while the chance of detecting the homozygous G/G (Pro/Pro) *GPX1* genotype in miners with CDB was almost 6 times higher than in the comparison group ($\chi^2 - 21.47$; $p = 0.001$; OR 5.89; 95% CI 2.65–13.08). It was found that the combination of AA/GG genotypes of the *MnSOD*/*GPX1* genes was significantly associated with a 1.5-fold risk of developing CDB ($\chi^2 - 11.49$; $p < 0.001$; relative risk (RR) 1.59; 95% CI 1.36–1.84), while the chance of detecting this combination of genotypes in miners with bronchopulmonary pathology was 15 times higher than in the comparison group (OR 15.09; 95% CI 1.99–114.64).

Conclusion. Carriage of homozygous genotypes A/A at the rs4880 *MnSOD* locus and G/G at the rs1050450 *GPX1* locus was shown to be a marker of genetic predisposition to the development of CDB. The combination of homozygous genotypes of the studied AA/GG *MnSOD*/*GPX1* genes indicated a 1.5-fold risk of developing CDB. Carrying one of the three combinations of the *MnSOD* and *GPX1* genotypes (GG/AA, AA/AA, and AG/AA) indicated resistance to the development of CDB.

Keywords: gene polymorphism, *MnSOD*, *GPX1*, coal and rock dust, chronic dust-induced bronchitis

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 according to the state assignment within the budgetary topic of the Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases No. AAAA-A19-119013190126-6.

Conformity with the principles of ethics. All patients signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the Biomedical Ethics Committee at the Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases (Protocol No. 3, § 1 of 04.28.2022).

For citation: Zhukova A.G., Kazitskaya A.S., Yadykina T.K., Gulyaeva O.N. Association of *MnSOD* and *GPX1* gene polymorphisms with a risk of chronic dust-induced bronchitis. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2023;22(3):36–42. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-3-36-42>.

ВВЕДЕНИЕ

Хронический пылевой бронхит (ХПБ) у шахтеров – это особая форма воспаления бронхов в ответ на воздействие высоких концентраций угольно-породной пыли (УПП) с развитием диффузных атрофических и склеротических изменений, сопровождающихся нарушением моторики бронхов и формированием дыхательной недостаточности [1, 2]. Ключевым механизмом патологической реакции на длительное воздействие УПП является чрезмерная активация свободнорадикальных процессов (СРП) и изменение активности ферментов антиоксидантной защиты [3–5].

Антиоксидантные ферменты супероксиддисмутаза (*MnSOD*) и глутатионпероксидаза (*GPx*) являются ключевыми ферментами первой линии защиты клеток от окислительного стресса [6–9]. В модельных экспериментах по длительному воздействию УПП было показано изменение экспрессии компонентов антиоксидантной защиты в разных органах крыс, в том числе *MnSOD*, каталазы и *GPx* [10].

Практически отсутствуют исследования, в которых описана генетическая изменчивость ферментов антиоксидантной защиты у лиц, работающих в условиях длительного воздействия УПП. Среди ферментов антиоксидантной системы при ХПБ наиболее изучен полиморфизм генов семейства глутатион-S-трансфераз (*GSTT*), обеспечивающих резистентность клеток и тканей к токсическим веществам и продуктам перекисного окисления липидов. Показано, что обладатели *GSTT1* «+», ответственного за нормальную выработку фермента, наиболее подвержены развитию ХПБ, а обладатели нулевого аллеля *GSTT1* «–» резистентны к его формированию [11, 12].

Целью данной работы являлась оценка связи полиморфных локусов генов *MnSOD* (rs4880) и *GPX1* (rs1050450) с риском развития хронического пылевого бронхита у работников основных профессий угледобывающей отрасли.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе клиники НИИ КППЗ были обследованы рабочие основных профессий шахт юга Кузбасса (проходчик подземный, горнорабочий очистного забоя, машинист горных выемочных машин) в возрасте от 39 до 58 лет. Обследованы 182 работника угольных шахт с длительным воздействием высоких концентраций угольно-породной пыли (превышение предельно допустимых концентраций до 35 раз), среди которых 116 – с ранее установленным диагнозом хронический пылевой бронхит (ХПБ). Профессиональная патология бронхолегочной системы диагностировалась после обследования в клинике НИИ

КППЗ клинико-экспертной комиссией с использованием федеральных рекомендаций и руководств.

Группу сравнения (66 рабочих), обследуемую в рамках профилактического осмотра, составили лица без патологии бронхолегочной системы, работающие в тех же санитарно-гигиенических условиях. Обследованные группы рабочих сопоставимы по возрасту и стажу работы, разница между группами статистически незначима ($p > 0,05$). Средний стаж у работников с ХПБ составил $24,4 \pm 0,5$ года, в группе сравнения – $23,1 \pm 1,2$ года. Средний возраст у шахтеров с ХПБ – $48 \pm 0,6$ лет, в группе сравнения – $46 \pm 0,7$ лет.

Для включения в исследование использовали следующие критерии: национальность – русские; мужской пол; работа в основных профессиях на угольных шахтах юга Кузбасса; подземный стаж не менее 10 лет; подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании; клинически подтвержденный диагноз ХПБ для лиц основной группы. Критериями исключения являлись: принадлежность к коренным или пришлым этносам; наличие психических расстройств; наличие злокачественных новообразований и аутоиммунных заболеваний; отказ подписать информированное согласие на участие в исследовании. Для группы сравнения дополнительным критерием исключения являлось наличие любой патологии бронхолегочной системы, как профессионального генеза, так и общесоматической.

Для генетических исследований проводили забор венозной крови натошак в вакутейнеры с K_2EDTA в качестве антикоагулянта. Выделение геномной ДНК из клеток крови проводили способом фенол-хлороформной экстракции с последующим осаждением этанолом [13]. Полиморфные варианты генов анализировали с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (Real-Time) с использованием конкурирующих TaqMan зондов комплементарных полиморфной последовательности ДНК на ДТпрайм-4 (НПО ДНК-Технология, Россия). Тест-системы для молекулярно-генетического анализа были разработаны Институтом химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН и синтезированы ООО «СибДНК» (Россия). Были изучены полиморфизмы генов ферментов антиоксидантной защиты – *MnSOD* (rs4880) и *GPX1* (rs1050450).

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 22 (лицензионный договор № 20/604/3–1 от 22.04.2016). Нормальность распределения количественных признаков (возраст и стаж пациентов) проверяли с помощью показателей экс-

цесса и асимметрии. Представление количественных переменных проводили с помощью средних значений (M) и стандартной ошибки среднего (m). При нормальном распределении для сравнения двух независимых выборок использовали параметрический t -критерий Стьюдента. Критический уровень значимости (p) для отклонения нулевой гипотезы принимали равным 0,05.

Соответствие фактического распределения полиморфных вариантов генов *MnSOD* и *GPXI* теоретически ожидаемому определяли согласно закону Харди – Вайнберга. Для оценки различий в распределении генотипов у больных с ХПБ и у лиц группы сравнения рассчитывали значение χ^2 Пирсона. Критическое значение уровня значимости различий $p = 0,05$. Оценку значимости различий показателей проводили за счет вычисления величины относительных шансов (ОШ) и относительного риска (ОР) с определением границ 95%-го доверительного интервала (95%-й ДИ). Если ОШ больше 1, то это означает, что шансы обнаружить фактор риска больше в группе с наличием исхода (болезни). Если 95%-й ДИ не включает 1, т.е. оба значения границ > 1 или < 1 , делается вывод о статистической значимости выявленной связи между фактором и исходом при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Соответствие фактического распределения полиморфных вариантов генов rs4880 *MnSOD* и rs1050450 *GPXI* теоретически ожидаемому определено согласно закону Харди – Вайнберга (табл. 1). В группе сравнения частота аллеля А гена *GPXI* была выше (в 2 раза), чем частота, указанная в базе данных dbSNP информационного ресурса открытого доступа NCBI для общей популяции (0,6924 по сравнению с 0,3219). Однако отклонения полученных данных от ожидаемых частот не наблюдалось, уровень значимости, как для каждого генотипа ($\chi^2 - 0,26 - 1,17 - 1,32$; $p > 0,05$), так и суммарный, был выше 0,05 ($\chi^2 - 2,75$; $p > 0,05$). Для гена *MnSOD* отклонений от частоты, указанной в dbSNP, не наблюдалось по обоим исследуемым группам.

Полученные результаты свидетельствовали о выполнении условий равновесия Харди – Вайнберга (см. табл. 1), так как значение $p > 0,05$ для всех исследуемых генотипов, что позволило интерпретировать полученные данные и провести дальнейший анализ с использованием χ^2 Пирсона для оценки распределения генотипов между шахтерами с ХПБ и лицами группы сравнения.

Таблица 1

Распределение аллелей и генотипов генов rs4880 <i>MnSOD</i> и rs1050450 <i>GPX1</i> по группам									
Группа	Ген	Генотип	Абсолютные числа	Частота генотипа, %	Частота аллеля, %	Теоретически ожидаемая частота генотипа, %	Теоретически ожидаемое число лиц с данным генотипом	Гетеро- зигот- ность	χ^2 Харди – Вайнберга
ХПБ	<i>MnSOD</i>	A/A	48	41,4	61,6	38,0	44	47,3	0,35
		A/G	47	40,5	–	47,3	55		1,13
		G/G	21	18,1	38,4	14,7	17		0,9
		Всего	116	1	1	1	116		2,38
Группа сравнения		A/A	16	24,25	50,0	25,0	16,5	50,0	0,02
		A/G	34	51,5	–	50,0	33		0,03
		G/G	16	24,25	50,0	25,0	16,5		0,02
		Всего	66	1	1	1	66		0,06
ХПБ	<i>GPX1</i>	A/A	14	12,9	32,1	10,3	11	43,6	0,67
		A/G	42	38,5	–	43,6	48		0,64
		G/G	53	48,6	67,9	46,1	50		0,15
		Всего	109	1	1	1	109		1,46
Группа сравнения		A/A	34	52,3	69,2	47,9	31	42,6	0,26
		A/G	22	33,9	–	42,6	28		1,17
		G/G	9	13,8	30,8	9,5	6		1,32
		Всего	65	1	1	1	65		2,75

* $p > 0,05$.

В ходе нашего исследования полиморфные локусы генов rs4880 *MnSOD* и rs1050450 *GPXI* рассматривались независимо друг от друга. Молекулярно-генетическое исследование полиморфизмов генов *MnSOD* и *GPXI* выявило статистически значимые различия между больными с ХПБ и группой

сравнения (табл. 2). Видно, что шанс обнаружить гомозиготный генотип A/A rs4880 *MnSOD* у шахтеров с ХПБ в 2 раза выше, чем в группе сравнения ($\chi^2 - 5,42$; $p = 0,02$; ОШ 2,21; 95%-й ДИ 1,13–4,33).

Показано, что генотип A/A (Val/Val) гена *MnSOD* обуславливает изменение вторичной структуры сиг-

нальной последовательности *MnSOD* (α -спираль на β -складчатую структуру), в результате чего снижается транспорт антиоксидантного фермента в митохондрии [14]. Кроме того, изменение вторичной структуры снижает активность *MnSOD* на 30–40% и эффективность детоксикации супероксидных анион-радикалов [6, 8, 15], что является одним из факторов чрезмерной активации СРП. Так, ранее в модельных экспериментах на крысах по длительному воздействию угольно-породной пыли на организм было показано снижение активности СОД в 1,9 раза и повышение чувствительности ткани легких к индукции СРП *in vitro* [10].

Изучение полиморфизма гена rs1050450 *GPX1* показало, что шанс обнаружить гомозиготный генотип G/G (Pro/Pro) у шахтеров с ХПБ почти в 6 раз выше, чем в группе сравнения ($\chi^2 = 21,47$; $p = 0,001$; ОШ 5,89; 95%-й ДИ 2,65–13,08). Ранее у носителей генотипа G/G (Pro/Pro) были выявлены высокие активность фермента глутатионпероксидазы (GPx1) и уровень продуктов свободнорадикального окисления в плазме крови. Кроме того, генотип G/G (Pro/Pro) *GPX1* обеспечивает более интенсивный антиоксидантный ответ на повреждающие воздействия по сравнению с генотипами G/A (Pro/Leu) и A/A (Leu/Leu) [9]. В свою очередь гомозиготный geno-

тип A/A является генотипом резистентности развития ХПБ, частота встречаемости которого в группе сравнения в 4 раза выше, чем у больных шахтеров (52,31% против 12,85%).

Далее в работе определяли, есть ли достоверные различия по сочетаниям генотипов генов ферментов антиоксидантной защиты *MnSOD/GPX1* между рабочими угольных шахт с ХПБ и здоровыми лицами (табл. 3).

Анализ показал, что сочетание генотипов AA/GG генов *MnSOD/GPX1* статистически значимо связано с полуторакратным риском развития ХПБ ($\chi^2 = 11,49$; $p < 0,001$; RR 1,59; 95%-й ДИ 1,36–1,84), тогда как шанс обнаружить это сочетание генотипов у шахтеров с патологией бронхолегочной системы в 15 раз выше, чем в группе сравнения (ОШ 15,09; 95%-й ДИ 1,99–114,64). Возможно, это связано со значительным снижением активности *MnSOD* и чрезмерной активацией GPx1 и СРП в органах, в частности в легких [16]. Носителям сочетания генотипов AA/GG, имеющим высокий генетический риск развития ХПБ, следует рекомендовать смену места работы, назначить в динамике наблюдение за состоянием здоровья и программу профилактических мероприятий в случае наличия в анамнезе контакта с угольно-породной пылью.

Таблица 2

Распределение генотипов генов <i>MnSOD</i> и <i>GPX1</i> в группе сравнения и у пациентов с хроническим пылевым бронхитом					
Ген	Генотип	Группа сравнения, абс. (%)	ХПБ, абс. (%)	χ^2 ; p	ОШ, 95%-й ДИ
<i>MnSOD</i> (rs4880)	A/A (Val/Val)	16 (24,24)	48 (41,38*)	5,42; 0,02	2,21; 1,13–4,33
	A/G (Ala/Val)	34 (51,52)	47 (40,52)		0,64; 0,35–1,18
	G/G (Ala/Ala)	16 (24,24)	21 (18,10)		0,69; 0,33–1,44
<i>GPX1</i> (rs1050450)	G/G (Pro/Pro)	9 (13,84)	53 (48,62*)	21,47; 0,001	5,89; 2,65–13,08
	A/G (Pro/Leu)	22 (33,85)	42 (38,53)		0,82; 0,43–1,55
	A/A (Leu/Leu)	34 (52,31)	14 (12,85*)		0,13; 0,06–0,28

* – достоверность отличий по сравнению с группой сравнения.

Таблица 3

Сочетания полиморфизмов генов rs4880 <i>MnSOD</i> и rs1050450 <i>GPX1</i> у работников угольной промышленности				
Группа	Сочетание генотипов			
	AA/GG	GG/AA	AA/AA	AG/AA
Пациенты с ХПБ	23	1	5	9
Группа сравнения	1	8	11	17
χ^2 ; p	11,49; $p < 0,001$	12,20; $p < 0,001$	8,91; $p = 0,003$	12,52; $p < 0,001$
ОШ, 95%-й ДИ	15,09 1,99–114,64	0,06 0,01–0,48	0,21 0,07–0,63	0,22 0,09–0,54
RR, 95%-й ДИ	1,59 1,36–1,85	0,16 0,03–1,04	0,46 0,22–0,95	0,49 0,29–0,84

Примечание. Представлены сочетания генотипов, имеющие статистически значимую связь с развитием хронического пылевого бронхита и резистентностью к его формированию.

Три сочетания полиморфных генотипов генов *MnSOD/GPX1*: GG/AA ($\chi^2 = 12,20$; $p < 0,001$; ОШ 0,06; 95%-й ДИ 0,01–0,48; RR 0,16; 95%-й ДИ 0,03–1,04), AA/AA ($\chi^2 = 8,91$; $p = 0,003$; ОШ 0,21; 95%-й ДИ 0,07–0,63; RR 0,46; 95%-й ДИ 0,22–0,95) и AG/AA ($\chi^2 = 12,52$; $p < 0,001$; ОШ 0,22; 95%-й ДИ 0,09–0,54; RR 0,49; 95%-й ДИ 0,29–0,84) ассоциированы с резистентностью к развитию ХПБ (см. табл. 3). Это может быть связано с сохранением нормальной активности ферментов антиоксидантной защиты *MnSOD* и *GPx1* и поддержанием окислительно-восстановительного баланса на физиологическом уровне.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе полученных результатов можно сделать вывод, что маркером генетической предрасположенности к развитию ХПБ является носительство генотипов A/A в локусе rs4880 *MnSOD* и G/G в локусе rs1050450 *GPX1*, а их сочетание – AA/GG *MnSOD/GPX1* свидетельствует о полуторакратном риске развития ХПБ. Гомозигота по аллелю A rs1050450 *GPX1* формирует резистентность к развитию ХПБ. Носительство одного из трех сочетаний генотипов генов *MnSOD* и *GPX1* (GG/AA, AA/AA и AG/AA) также свидетельствует о резистентности к ХПБ.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Perret J.L., Plush B., Lachapelle P., Hinks T.S., Walter C., Clarke P. et al. Coal mine dust lung disease in the modern era. *Respirology*. 2017;22(4):662–670. DOI: 10.1111/resp.13034.
- Mu M., Li B., Zou Y., Wang W., Cao H., Zhang Y. et al. Coal dust exposure triggers heterogeneity of transcriptional profiles in mouse pneumoconiosis and vitamin D remedies. *Part Fibre Toxicol*. 2022;19(1):7. DOI: 10.1186/s12989-022-00449-y.
- Kaur S., Gill M.S., Gupta K., Manchanda K. Effect of occupation on lipid peroxidation and antioxidant status in coal-fired thermal plant workers. *Int. J. Appl. Basic Med. Res*. 2013;3(2):93–97. DOI: 10.4103/2229-516X.117065.
- Ulker Oc., Yucesoy B., Demir O., Tekin Io., Karakaya A. Serum and BAL cytokine and antioxidant enzyme levels at different stages of pneumoconiosis in coal workers. *Hum. Exp. Toxicol*. 2008;27(12):871–877. DOI: 10.1177/0960327108098332.
- Павловская Н.А., Рушкевич О.П. Биомаркеры для ранней диагностики последствий воздействия угольной пыли на организм шахтеров. *Медицина труда и промышленная экология*. 2012;(9):36–42.
- Alhobeira H.A., Mandal R.K., Khan S., Dar S.A., Mahto H., Saeed M. et al. Link between MnSOD Ala16Val (rs4880) polymorphism and asthma risk is insignificant from sequential meta-analysis. *Bioinformation*. 2020;16(11):789–800. DOI: 10.6026/97320630016789.
- Ekoue D.N., He C., Diamond A.M., Bonini M.G. Manganese superoxide dismutase and glutathione peroxidase-1 contribute to the rise and fall of mitochondrial reactive oxygen species which drive oncogenesis. *Biochim. Biophys. Acta Bioenerg*. 2017;1858(8):628–632. DOI: 10.1016/j.bbabi.2017.01.006.
- Hernando B., Gil-Barrachina M., Tomás-Bort E., Martínez-Navarro I., Collado-Boira E., Hernando C. The effect of long-term ultra-endurance exercise and SOD2 genotype on telomere shortening with age. *J. Appl. Physiol*. 2020;129(4):873–879. DOI: 10.1152/japplphysiol.00570.2020.
- Jablonska E., Gromadzinska J., Peplonska B., Fendler W., Reszka E., Krol M.B. et al. Lipid peroxidation and glutathione peroxidase activity relationship in breast cancer depends on functional polymorphism of GPX1. *BMC Cancer*. 2015;15:657. DOI: 10.1186/s12885-015-1680-4.
- Zhukova A.G., Mikhailova N.N., Sazontova T.G., Zhdanova N.N., Kazitskaya A.S., Bugaeva M.S. et al. Participation of free-radical processes in structural and metabolic disturbances in the lung tissues caused by exposure to coal-rock dust and their adaptogenic correction. *Bull. Exp. Biol. Med*. 2020;168(4):439–443. DOI: 10.1007/s10517-020-04727-7.
- Гафаров Н.И., Захаренков В.В., Панев Н.И., Бурдейн А.В., Пузырёв В.П., Рудко А.А. Хронический профессиональный бронхит у работников угледобывающих предприятий Кузбасса: роль эндогенных факторов. *Медицина труда и промышленная экология*. 2010;(3):37–40.
- Гафаров Н.И., Захаренков В.В., Панев Н.И., Кучер А.Н., Фрейдин М.Б., Рудко А.А. Роль генетических факторов в развитии хронического пылевого бронхита у работников угледобывающих предприятий Кузбасса. *Гигиена и санитария*. 2013;92(4):44–47.
- Sambrook J., Russell D.W. Purification of nucleic acids by extraction with phenol: chloroform. *Cold Spring Harb. Protoc*. 2006;1:pdb.prot4455. DOI: 10.1101/pdb.prot4455.
- Xitong Y., Sulian Y., Hongyang X., Dan L., Yuanyuan Z., Guangming W. Superoxide dismutase gene polymorphism is associated with ischemic stroke risk in the china Dali region han population. *Neurologist*. 2021;26(2):27–31. DOI: 10.1097/NRL.0000000000000301.
- Flekac M., Skrha J., Hilgertova J., Lacinova Z., Jarolimkova M. Gene polymorphisms of superoxide dismutases and catalase in diabetes mellitus. *BMC Med. Genet*. 2008;9:30. DOI: 10.1186/1471-2350-9-30.
- Bastaki M., Huen K., Manzanillo P., Chande N., Chen C., Balmes J.R. et al. Genotype-activity relationship for Mn-superoxide dismutase, glutathione peroxidase 1 and catalase in humans. *Pharmacogenet. Genomics*. 2006;16(4):279–286. DOI: 10.1097/01.fpc.0000199498.08725.9c.

Информация об авторах

Жукова Анна Геннадьевна – д-р биол. наук, доцент, зав. лабораторией молекулярно-генетических и экспериментальных исследований, НИИ КПППЗ; зав. кафедрой естественно-научных дисциплин, КГПИ, КемГУ, г. Новокузнецк, nyura_g@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4797-7842>

Казицкая Анастасия Сергеевна – канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория молекулярно-генетических и экспериментальных исследований, НИИ КПППЗ; доцент кафедры естественно-научных дисциплин, КГПИ, КемГУ, г. Новокузнецк, anastasiya_kazitskaya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8292-4810>

Ядыкина Татьяна Константиновна – канд. биол. наук, вед. науч. сотрудник, лаборатория молекулярно-генетических и экспериментальных исследований, НИИ КПППЗ, г. Новокузнецк, yadykina.tanya@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7008-1035>

Гуляева Ольга Николаевна – ст. науч. сотрудник, лаборатория молекулярно-генетических и экспериментальных исследований, НИИ КПППЗ, г. Новокузнецк, Gulyaich1973@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2225-6923>

(✉) Жукова Анна Геннадьевна, nyura_g@mail.ru

Поступила в редакцию 21.06.2022;
одобрена после рецензирования 23.11.2022;
принята к публикации 16.02.2022

УДК 617.7-007.681-021.3:617.741-004.1]-021.1
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-3-43-53>



Конституциональные факторы риска первичной открытоугольной глаукомы и катаракты у европеоидного населения России

Коненков В.И.¹, Шевченко А.В.¹, Прокофьев В.Ф.¹, Трунов А.Н.², Черных В.В.²

¹ Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал Федерального исследовательского центра «Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН)
Россия, 630060 г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

² Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) «МНТК "Микрохирургия глаза" им. акад. С.Н. Федорова», Новосибирский филиал
Россия, 630096, г. Новосибирск, ул. Колхидская, 10

РЕЗЮМЕ

Цель: выявление эндогенных факторов риска развития глаукомы и катаракты по результатам сравнительного анализа характера распределения комплексных генетических признаков, включающих в себя варианты генов ряда цитокинов и рецепторов к ним, металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов, входящих в геном пациентов.

Материалы и методы. Обследован 501 человек европеоидного происхождения. Все обследованные родились и проживали в сибирском регионе России, были разделены на три группы пациентов – с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) ($n = 99$), со старческой катарактой ($n = 100$), контрольная группа ($n = 302$) без офтальмопатологии. Генотипирование анализируемых полиморфных позиций осуществляли методами реал-тайм ПЦР с использованием интеркалирующего красителя SYBRGreen I, TaqMan зондов и методом рестриктного анализа длин продуктов амплификации (ПДРФ-анализ) – для разных полиморфных генов.

Результаты. Результаты исследования частот встречаемости анализируемых генетических признаков среди пациентов с ПОУГ относительно данных контрольной группы показали наличие комбинированных генетических признаков, частота выявления которых при ПОУГ высока и характеризуется двухзначными показателями отношения шансов, высокими значениями показателей специфичности 99–100% и высокими значениями величины диагностического коэффициента. Прямое сравнение характера распределения двух ансамблей генов, белковые продукты которых участвуют в процессах ремоделирования внеклеточного матрикса, выявило значительное количество генетических признаков, характерных как для одного, так и для другого заболевания, что свидетельствует о значительных различиях в реализации генетической предрасположенности к их развитию.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о принципиальной возможности разработки достоверных лабораторных критериев (рискометров) прогноза предрасположенности к развитию ПОУГ и ранней диагностики на стадии доклинических проявлений.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, катаракта, внеклеточный матрикс, TGFB1 – TGFB2, MMP – TIMP, иммуногенетика

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

Источник финансирования. Исследование проводилось в рамках государственного задания НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН FWNR-2022-0009 (регистрационный номер 122022800132-1) и НМИЦ «МНТК "Ми-

✉ Шевченко Алла Владимировна, shalla64@mail.ru

крохирургия глаза" им. акад. С.Н. Федорова» «Разработка комплексной системы диагностики и мониторинга больных первичной открытоугольной глаукомы с оценкой состояния зрительных функций и эффективности лечения (медикаментозное, лазерное, хирургическое)» (регистрационный номер № 121072800028-3).

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие на проведение операции, забор крови, а также использование данных исследования в научных целях. Исследование одобрено этическим комитетом НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН (протокол № 177 от 02.02.2003) и комитетом по биомедицинской этике Новосибирского филиала НМИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. акад. С.Н. Федорова» (протокол № 2 от 2.09.2018).

Для цитирования: Коненков В.И., Шевченко А.В., Прокофьев В.Ф., Трунов А.Н., Черных В.В. Конституциональные факторы риска первичной открытоугольной глаукомы и катаракты у европеоидного населения России. *Бюллетень сибирской медицины*. 2023;22(3):43–53. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-3-43-53>.

Constitutional risk factors for the development of glaucoma and cataracts in the Europioid population of Russia

Konenkov V.I.¹, Shevchenko A.V.¹, Prokofiev V.F.¹, Trunov A.N.², Chernykh V.V.²,

¹ *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, 630060, Russian Federation

² *S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Novosibirsk branch*

10, Kolkhidskaya Str., Novosibirsk, 630096, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To identify endogenous risk factors for the development of glaucoma and cataracts based on the results of a comparative analysis of the nature of complex genetic trait distribution, including variants of genes for a number of cytokines and receptors for them, metalloproteinases, and their tissue inhibitors included in the genome of patients.

Materials and methods. The study included 501 people of the Caucasian race born and living in the Siberian region of Russia. They were divided into three groups of patients – patients with primary open-angle glaucoma (POAG) ($n = 99$), patients with senile cataract ($n = 100$), and the control group ($n = 302$) without ophthalmic pathology. Genotyping of the analyzed polymorphic loci was carried out by real-time PCR using the SYBRGreen I dye and TaqMan probes and by restriction fragment length polymorphism (RFLP) for different polymorphisms.

Results. The results of the study on the frequency of the analyzed genetic traits among patients with POAG compared to the control group showed the presence of combined genetic traits. The frequency of their detection in POAG was high and characterized by the two-digit value of the odds ratio, high values of specificity (99–100%), and high diagnostic coefficient. A direct comparison of the distribution of two ensembles of genes which protein products are involved in the extracellular matrix remodeling revealed a significant number of genetic traits characteristic of both diseases. This indicates significant differences in the implementation of the genetic predisposition to their development.

Conclusion. The data obtained indicate the possibility of developing reliable laboratory criteria (riskometers) for predicting predisposition to the development of POAG and early diagnosis at the stage of preclinical manifestations.

Keywords: primary open-angle glaucoma, cataract, extracellular matrix, TGFB1 – TGFB2, MMP – TIMP, immunogenetics

Source of financing. The study was carried out within the state assignment of the 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” FWNR-2022-0009 (registration number 122022800132-1) and S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution “Developing a complex system for diagnosing and monitoring patients with primary open-angle glaucoma with the assessment of visual functions and treatment efficacy (drug therapy, laser and surgical treatment) (registration 121072800028-3).

Conformity with the principles of ethics. All patients signed an informed consent to surgery, blood sampling, and the use of research data for scientific purposes. The study was approved by the Ethics Committee at the Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology (Protocol No. 177 of 02.02.2003) and the Bioethics Committee at the Novosibirsk branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution (Protocol No. 2 of 2.09.2018).

For citation: Kononkov V.I., Shevchenko A.V., Prokofiev V.F., Chernykh V.V., Trunov A.N. Constitutional risk factors for the development of glaucoma and cataracts in the European population of Russia. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2023;22(3):43–53. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-3-43-53>.

ВВЕДЕНИЕ

Внеклеточный матрикс (ВКМ) представляет собой хорошо организованные трехмерные архитектурные сети, играющие важную структурную и функциональную роль в организации и ремоделировании тканей, а также в регуляции клеточных процессов [1]. Строительными блоками этих ультраструктур являются коллагены, протеогликаны и гликозаминогликаны, эластин и эластические волокна, ламинины, фибронектин и другие белки/гликопротеины [2]. ВКМ осуществляет коммуникационные связи между клетками в органах и тканях, координируя множественные команды передачи внутриклеточных и межклеточных сигналов. Как следствие, ВКМ влияет на морфогенез, развитие и гомеостаз тканей посредством регуляции клеточной физиологии, роста, пролиферации, дифференцировки и адгезии. ВКМ подвергаются интенсивному ремоделированию во время патологических состояний, играя ключевую роль в прогрессировании многих заболеваний, включая и заболевания органов зрения [3, 4].

Как и большинство сложно организованных физиологических систем, функциональное состояние ВКМ во многом определяется генетическими факторами, важнейшими из которых являются структуры полиморфных участков регуляторных областей генов как ультраструктурных компонентов матрикса, так и гуморальных факторов, влияющих на его активность (факторы роста, цитокины, хемокины, матриксные металлопротеиназы, их тканевые ингибиторы и т.п.). Сочетания структурных вариантов регуляторных участков этих генов, расположенных, как правило, в промоторных областях, определяют интенсивность экспрессии белковых продуктов и уровень их синтеза клетками-продуцентами [5]. Эти параметры определяют понятие «локусы количественных признаков», привлекающих все большее внимание исследователей в области медицинской генетики [6]. Учитывая полигенный характер генетической предрасположенности человека к развитию большинства заболеваний, наибольший интерес

представляют исследования ассоциированности патологических процессов не столько с единичными кандидатными генами, сколько с функционально связанными комплексами полиморфных генотипов.

Цель исследования: выявление эндогенных факторов риска развития глаукомы и катаракты по результатам сравнительного анализа характера распределения комплексных генетических признаков, включающих в себя варианты генов ряда цитокинов и рецепторов к ним, металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов, входящих в геном пациентов.

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 21.11.2011 № 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 исследование включен 501 человек европейского происхождения, родившийся и проживающий в Сибирском федеральном округе России.

Обследуемые на основании данных проведенного офтальмологического исследования (определение остроты зрения, бинокулярная офтальмоскопия, сферопериметрия, эхоофтальмография, оптическая когерентная томография, определение внутриглазного давления (ВГД)) были разделены на три группы. Первая группа – 99 пациентов с верифицированным диагнозом II (развитой) стадии первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) (код МКБ-10 – H40.1). Количество пациентов мужского пола в группе составило 52 человека (52,53%), женского пола – 47 человек (47,47%). Средний возраст пациентов обследованной группы составлял $62,8 \pm 4,3$ года.

Вторую группу составили 100 человек с диагностированной старческой (неосложненной) катарактой (код МКБ-10 – H25). Количество пациентов

женского пола в группе составило 81 (81%) человек, мужского – 19 (19%) человек. Средний возраст пациентов обследованной группы составлял $63,5 \pm 0,4$ лет. Критериями исключения из обеих тестируемых групп являлось наличие у пациентов воспалительных заболеваний глаза, диабетической ретинопатии, глаукомы неоваскулярного типа, увеитов, гемофтальма, верифицированных аутоиммунных и опухолевых процессов в организме, а также сахарного диабета без офтальмологических осложнений. Контрольная группа (аналогичная по возрасту и этническому составу группам 1 и 2) – 302 человека, не имеющих признаков заболеваний органов зрения.

Иммуногенетическое обследование все пациенты прошли в лаборатории клинической иммуногенетики НИИКЭЛ – филиала ИЦИГ СО РАН. Генотипирование осуществляли методами ПЦР в реальном времени с использованием тест-систем с красителем SYBRGreen I (Литех, Россия) для rs1800629, rs361525, rs1800630, rs1143627, rs2243250, rs1800872, rs1800896; TaqMan зондов – для rs1800795, rs243865, rs3918242 (Синтол, Россия); методом рестриктоного анализа длин продуктов амплификации (ПДРФ-анализ) – для rs4073 [7], rs4898 [8], rs8179090 [9], rs3025058 [10], rs1800469 [11], Gene ID 7046, D50683, L07594 [12].

Группа сравнения проанализирована по 11 полиморфным позициям. Пациенты с глаукомой и катарактой дополнительно исследованы по 8 следующим позициям генов цитокинов: *IL8-A251T* (rs4073), *IL17A-A197G* (rs227593), *TGFB-C509T* (rs1800469), генам рецепторов *TGFBRI*, *TGFBRII*, *TGFBRIII* (Gene ID 7046, D50683, L07594 соответственно), генам ингибиторов металлопротеиназ *TIMP1-C372T* (rs4898), *TIMP2-G418C* (rs8179090).

При статистическом анализе результатов генетических исследований рассчитывали частоту встречаемости аллелей и генотипов и их комбинаций, отношение шансов (odds ratio – OR) и 95%-й доверительный интервал для OR (95% confidence interval – OR_CI95) [13]. Распределение генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди – Вайнберга.

Для оценки полученных результатов, кроме общепринятых методов статистической обработки, использованы вычислительные методы биоинформатики, основанные на теории распознавания образов с вероятностным подходом, основанные на формуле Байеса (теорема об обратной вероятности или теорема гипотез) и модифицированном методе последовательного статистического анализа Вальда – неоднородной последовательной процедуре распознавания образов, которая позволяет определить диагности-

ческую ценность признаков путем вычисления диагностических коэффициентов (DK) [14]. Диагностический коэффициент – это десятичный логарифм отношений сглаженных частностей, умноженный на 10. DK представляют собой положительные или отрицательные числа. При этом чем больше величина диагностического коэффициента, тем больше дифференциально-диагностической информации он несет. Диагностические коэффициенты каждого найденного генетического признака суммируются, и при достижении предельных значений (порога) устанавливается вероятность наличия или отсутствия одного из альтернативных заболеваний (состояний).

При расчете интегральной характеристики генетических признаков в качестве диагностических и прогностических критериев, кроме расчета диагностического коэффициента, рассчитывали и величину специфичности биомаркера (Sp), – как вероятности истинно отрицательной пропорции [15].

Достоверность различий частот распределения изучаемых признаков в альтернативных группах определяли по двустороннему критерию точного метода Фишера для четырехпольных таблиц. Статистическая обработка проводилась с помощью программы IBM SPSS Statistics 23 (США). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,01. Критическое значение уровня значимости при множественных сравнениях принималось с учетом поправки Бонферрони [16, 17].

РЕЗУЛЬТАТЫ

По 11 полиморфным позициям проведено сопоставление характера распределения единичных и комплексных генетических признаков в группах пациентов с ПОУГ и катарактой с аналогичными данными референсной группы здоровых лиц без признаков заболеваний органов зрения (табл. 1).

Таблица 1

Полиморфные позиции исследованных генов в группах пациентов с ПОУГ, катарактой, и лиц без офтальмопатологии				
	Показатель	Полиморфная позиция	Локализация (хромосома)	N референсного сиквенса
Гены цитокинов				
1	<i>TNFA</i>	-238 G/A	6q21.3	rs361525
2	<i>TNFA</i>	-308 G/A	6q21.3	rs1800629
3	<i>TNFA</i>	-863 C/A	6q21.3	rs1800630
4	<i>IL1B</i>	-31 C/T	2q14.2	rs1143627
5	<i>IL4</i>	-590 C/T	5q31.1	rs2243250
6	<i>IL6</i>	-174 G/C	7p21	rs1800795
7	<i>IL10</i>	-592 C/A	1q31–q32	rs1800872
8	<i>IL10</i>	-1082 A/G	1q31–32	rs1800896

Окончание табл. 1

	Показатель	Поли-морфная позиция	Локализация (хромосома)	N референсного сиквенса
Гены металлопротеиназ				
9	<i>MMP2</i>	-1306 C/T	16q12.2	rs243865
10	<i>MMP3</i>	-1171 5A/6A	11q22.3	rs3025058
11	<i>MMP9</i>	-1562 C/T	20q13	rs3918242

Результаты исследования группы пациентов с ПОУГ представлены в табл. 2. При первичном анализе достоверности различий между группами здоровых лиц и пациентов с глаукомой, с применением двухстороннего критерия точного метода Фишера, были выявлены признаки, частота которых достоверно различалась как в сторону увеличения, так и в сторону снижения частоты в группе пациентов с ПОУГ с уровнем достоверности различий $p < 0,01$.

С целью получения более достоверных значений, результаты которых могут быть транслированы в клиническую практику для разработки дополнительных лабораторных ранних диагностических и прогностических критериев, нами было применено использование поправки Бонферрони. Это способ устранения эффекта множественных сравнений, возникающего при необходимости построения семейства статистических выводов, что позволяет избежать ложных заключений о наличии различий между группами, тогда как на самом деле верна нулевая гипотеза об отсутствии различий. Применение данного подхода позволило отобрать признаки, частота которых наиболее достоверно различается в группе пациентов с ПОУГ от распределения аналогичных генетических признаков в достаточно значимой группе здоровых лиц при сохранении заданного уровня достоверности различий $p < 0,01$.

В составе комплексных генетических признаков, частота которых значимо изменена среди пациентов с ПОУГ, выявляются как варианты генов цитокинов с провоспалительной и противовоспалительной активностью, так и варианты генов матричных металлопротеиназ. Среди генов цитокинов в составе этих признаков наиболее часто выявляются варианты гена *TNFA* и *IL10*, а среди генов металлопротеиназ – варианты гена *MMP2*. Варианты генов *IL1B* и *MMP3* не вошли ни в один из достоверно различающихся по частоте встречаемости комплексов в группах. Сами признаки носят сложный характер и включают в себя от двух до шести локусов, различно сочетающихся и ассоциированных с различным уровнем экспрессии генов.

Среди наиболее тесно ассоциированных с развитием ПОУГ комплексных генетических признаков выделяются комплексы *IL6-174:*

IL4-590:IL10-592:MMP2-1306: MMP9-1562, TNF-238:IL6-174:IL4-590:IL10-592:MMP2-1306, TNF-308:IL6-174:IL4-590:IL10-592:MMP2-1306 и TNF-308:IL4-590, TNF-308:TNF-238, прогностический вес которых, согласно величине диагностического коэффициента, превышает значение 11,0, что соответствует достоверности прогностического заключения свыше 95%. Практически не выявлены среди пациентов с ПОУГ комбинированные генетические признаки: *TNF-238:IL4-590:IL10-1082, IL10-1082:MMP2-1306:MMP9-1562 и TNF-308:IL10-1082:MMP2-1306*, что свидетельствует об их вероятной протективной значимости.

Формально сходные, но альтернативные по содержанию результаты получены нами при сравнительном анализе частот встречаемости генетических признаков в группах пациентов с катарактой и среди здоровых лиц. Так анализ достоверности различий по двухстороннему точному методу Фишера также выявил значительную группу признаков из 844 значений. Применение подхода с использованием поправки Бонферрони, как способа устранения эффекта множественных сравнений, позволило отобрать признаки, частота которых наиболее достоверно различается в группе пациентов с катарактой от распределения аналогичных генетических признаков в контрольной группе при сохранении заданного уровня достоверности различий $p < 0,01$. Среди комплексных генетических признаков, ассоциированных с развитием катаракты, преобладают признаки, содержащие различные варианты гена *TNF* во всех трех исследованных позициях. Однако преобладающим вариантом являются варианты А или АА в позиции –308, ассоциированные с повышенной способностью клеток к продукции этого провоспалительного цитокина (табл. 3). В этой группе пациентов установлена большая доля генетических признаков, тесно ассоциированных с развитием заболевания. Так, из признаков, частота которых достоверно повышена при катаракте, 12 характеризуются двузначной величиной диагностического коэффициента, показателем специфичности признака 99–100% и двузначной величиной показателя отношения шансов.

Максимальным прогностическим весом обладают признаки: *TNF-308:TNF-238, TNF-863:TNF-308:TNF-238, TNF-308:TNF-238:MMP9-1562, TNF-308:IL6-174, TNF-308:IL1B-31, TNF-308:TNF-238:IL6-174 и TNF-308:TNF-238:IL1B-31*. При этом в их состав во всех случаях входит гомозиготный вариант *TNFA-308 AA*. Выявлены и комбинированные генетические признаки с высокой протективной значимостью: *IL6-174:IL4-590:IL10-1082 и TNF-863:IL6-174:IL10-1082*.

Получение данных о сходстве и различиях в характере распределения единичных и комплексных генетических признаков среди пациентов с ПОУГ и катарактой побудило нас более подробно исследовать эти результаты. В сравнительный анализ характера распределения генетических признаков в обеих группах пациентов были добавлены варианты генов *IL17A* -197A/G, гена *TGFB* -509C/T и гена *IL8*

-251A/T в связи с данными об активном участии их белковых продуктов в регуляции воспалительных процессов и в ремоделировании внеклеточного матрикса; генов тканевых ингибиторов металлопротеиназ *TIMP1* -372C/T, *TIMP2* -418G/C, составляющими с MMP единый регуляторный комплекс, и генов рецепторов к TGFB: *TGFBRI*, *TGFBRII* и *TGFBRIII* (табл. 4).

Таблица 2

Частота распределения анализируемых генетических признаков в группах пациентов с глаукомой и здоровых лиц								
Полиморфная позиция	Аллели/ Генотипы	ПОУГ, %	Контроль, %	OR	OR_CI95	Sp	DK	P_cor
TNF-308	AA	7,07	0,66	11,41	2,33–55,90	99,34	10,3	0,0033
TNF-308:TNF-238	AA-GG	6,06	0,34	18,84	2,24–158,50	99,66	12,5	0,0091
TNF-308:IL4-590	AA-CC	7,07	0,34	22,37	2,72–184,21	99,66	13,2	0,0024
IL10-592:MMP2-1306	CA-TC	26,26	7,89	4,16	2,15–8,02	92,11	5,2	0,0008
TNF-308:IL10-592:MMP2-1306	GG-CA-TC	19,19	5,70	3,93	1,85–8,32	94,30	5,3	0,0080
TNF-238:IL10-592:MMP2-1306	GG-CA-TC	24,24	7,05	4,22	2,13–8,37	92,95	5,4	0,0015
IL6-174:IL10-592:MMP2-1306	GC-CA-TC	17,35	3,07	6,63	2,65–16,57	96,93	7,5	0,0023
IL4-590:IL10-592:MMP2-1306	CC-CA-TC	17,17	3,51	5,70	2,37–13,71	96,49	6,9	0,0022
TNF-308:IL6-174:IL10-592:MMP2-1306	GG-GC-CA-TC	14,29	2,63	6,17	2,29–16,58	97,37	7,3	0,0092
TNF-238:IL6-174:IL10-592:MMP2-1306	GG-GC-CA-TC	16,33	3,08	6,13	2,43–15,44	96,92	7,2	0,0038
IL6-174:IL4-590:IL10-592:MMP2-1306	GC-CC-CA-TC	12,24	0,88	15,77	3,46–71,91	99,12	11,4	0,0053
IL6-174:IL10-592:MMP2-1306:MMP9-1562	GC-CA-TC-CC	13,27	2,22	6,73	2,33–19,45	97,78	7,8	0,0098
TNF-238:IL6-174:IL4-590:IL10-592:MMP2-1306	GG-GC-CC-CA-TC	11,22	0,88	14,22	3,09–65,48	99,12	11,1	0,0073
IL6-174:IL4-590:IL10-592:MMP2-1306:MMP9-1562	GC-CC-CA-TC-CC	11,22	0,44	28,32	3,60–222,67	99,56	14,0	0,0090

Примечание (для всех таблиц). P_cor – скорректированное значение *p* двустороннего точного критерия Фишера (поправка Бонферрони).

Таблица 3

Частота распределения анализируемых генетических признаков в группах пациентов с катарактой и здоровых лиц								
Полиморфная позиция	Аллели/ Генотипы	Катаракта, %	Контроль, %	OR	OR_CI95	Sp	DK	P_cor
IL1B-31	T	50,50	64,46	0,56	0,41–0,78	49,50	–1,1	0,0012
IL1B-31	C	49,50	35,54	1,78	1,28–2,46	64,46	1,4	0,0012
TNF-308	AA	12,00	0,66	20,45	4,49–93,12	99,34	12,6	0,0003
IL1B-31	CC	28,00	13,59	2,47	1,42–4,29	86,41	3,1	0,0057
TNF-863:TNF-308	CC-AA	11,00	0,67	18,42	4,01–84,64	99,33	12,2	0,0007
TNF-863:MMP2-1306	CA-TT	9,00	0,87	11,32	2,40–53,42	99,13	10,2	0,0045
TNF-308:TNF-238	AA-GG	12,00	0,34	39,82	5,11–310,52	99,66	15,5	0,0007
TNF-308:IL1B-31	AA-TC	7,00	0,35	21,53	2,61–177,27	99,65	13,0	0,0036
TNF-308:IL6-174	AA-GC	6,00	0,00	21,81	2,65–179,55	100,00	15,8	0,0018
TNF-308:MMP9-1562	AA-CC	8,00	0,71	12,09	2,52–57,94	99,29	10,5	0,0040
IL6-174:IL10-1082	GC-GG	3,00	16,47	0,16	0,05–0,53	97,00	–7,4	0,0054
TNF-863:TNF-308:TNF-238	CC-AA-GG	11,00	0,34	36,09	4,60–283,40	99,66	15,1	0,0013
TNF-863:IL6-174:IL10-1082	CC-GC-GG	1,00	12,35	0,07	0,01–0,54	99,00	–10,9	0,0088
TNF-863:MMP2-1306:MMP9-1562	CA-TT-CC	8,00	0,44	19,65	2,42–159,36	99,56	12,6	0,0088
TNF-308:TNF-238:IL1B-31	AA-GG-TC	7,00	0,36	21,08	2,56–173,56	99,64	12,9	0,0085
TNF-308:TNF-238:IL6-174	AA-GG-GC	6,00	0,00	21,29	2,59–175,31	100,00	15,7	0,0054
TNF-308:TNF-238:MMP9-1562	AA-GG-CC	8,00	0,36	23,91	2,95–193,77	99,64	13,4	0,0013
IL6-174:IL4-590:IL10-1082	GC-CC-GG	0,00	10,06	0,08	0,01–0,64	100,00	–13,2	0,0100

Таблица 4

Частота распределения анализируемых генетических признаков в группах пациентов с глаукомой и катарактой								
Полиморфная позиция	Аллели/Генотипы	ПОУГ, %	Катаракта, %	OR	OR_CI95	Sp	DK	P_cor
IL1B-31	T	64,65	50,50	1,79	1,20–2,68	49,50	1,1	0,0092
IL1B-31	C	35,35	49,50	0,56	0,37–0,83	64,65	–1,5	0,0092
TGFBR2	C	98,48	91,50	6,04	1,74–20,95	8,50	0,3	0,0040
TGFBR2	G	1,52	8,50	0,17	0,05–0,57	98,48	–7,5	0,0040
TGFBR2	CC	96,97	84,00	6,10	1,72–21,65	16,00	0,6	0,0084
IL1B-31:MMP2-1306	TT-TC	22,22	5,00	5,43	1,96–15,00	95,00	6,5	0,0036
TNF-238:IL1B-31:MMP2-1306	GG-TT-TC	22,22	5,00	5,43	1,96–15,00	95,00	6,5	0,0072
IL8-251:IL17-197:MMP9-1562	TA-GG-CC	21,21	4,08	6,33	2,08–19,21	95,92	7,2	0,0088
TNF-863:TNF-238: IL1B-31:IL4-590	CC-GG-CC-CC	1,01	16,00	0,05	0,01–0,41	98,99	–12,0	0,0060
TNF-863:TNF-238: IL1B-31:TIMP2-418	CC-GG-CC-GG	4,04	21,00	0,16	0,05–0,48	95,96	–7,2	0,0092
TNF-308:IL6-174: IL17-197:MMP2-1306	GG-GC-GG-TC	15,31	1,00	17,89	2,31–138,31	99,00	11,8	0,0051
IL6-174:IL17-197: MMP2-1306:TGFBR2	GC-GG-TC-CC	15,31	1,00	17,89	2,31–138,31	99,00	11,8	0,0037
IL8-251:IL17-197: MMP9-1562:TGFBR2	TA-GG-CC-CC	20,20	3,06	8,02	2,30–27,97	96,94	8,2	0,0066
TNF-308:IL6-174:IL17-197: MMP2-1306:TIMP2-418	GG-GC-GG-TC-GG	15,31	1,00	17,89	2,31–138,31	99,00	11,8	0,0060
TNF-308:IL6-174:IL17-197: MMP2-1306:TGFBR2	GG-GC-GG-TC-CC	14,29	0,00	17,82	2,31–137,72	100,00	14,7	0,0000
IL6-174:IL17-197:M- MMP2-1306:TIMP2-418:TGFBR2	GC-GG-TC-GG-CC	15,31	1,00	17,89	2,31–138,31	99,00	11,8	0,0047
TNF-308:IL6-174:IL10-592: IL17-197:TIMP2-418:TGFBR2	GG-GC-CA-GG-GG-CC	13,27	0,00	16,44	2,12–127,60	100,00	14,4	0,0067
TNF-308:IL6-174:IL17-197:M- MMP2-1306:TIMP2-418:TGFBR2	GG-GC-GG-TC-GG-CC	14,29	0,00	17,82	2,31–137,72	100,00	14,7	0,0000

При анализе этих результатов обращают на себя внимание три основных момента. Во-первых, с применением поправки Бонферрони с заданным уровнем достоверности различий $p < 0,01$ значительно, по сравнению с группой здоровых лиц, возрастает число достоверно различающихся по частоте генетических признаков. Во-вторых, в состав комбинированных генетических признаков входит большое число вариантов вновь включенных в анализ генов, что подтверждает правильность их включения в исследование. В-третьих, значительно возрастает число высоко достоверно различающихся признаков, что повышает их прогностическую значимость. В целях отбора анализируемых генетических признаков, пригодных для возможного трансляционного применения в клинической практике, мы в пять раз повысили уровень значимости достоверности различий: с 0,05 до 0,01.

При анализе полученных результатов вновь обращает на себя внимание преимущественное участие вариантов генов *TNFA* в формировании комплексных генетических признаков, дифференцирующих сопоставляемые заболевания. Результаты проведенного исследования показали достоверное возраста-

ние частоты аллеля Т гена *IL1B* в точке полиморфизма -31C/T в группе пациентов с ПОУГ ($p = 0,0046$), тогда как в исследовании пациентов балканского населения была показана протективная роль другого варианта гена *IL1B* -rs16944 в развитии этого заболевания [18]. Еще более значимые различия между группами обследованных лиц установлены при исследовании распределения вариантов гена рецептора *TGFR2* 2-го типа. Вариант D50683 C выявлен более чем у 98% пациентов с ПОУГ, что значимо чаще, чем у пациентов с катарактой ($OR = 6,04$; $p = 0,002$).

Та же закономерность выявляется и для гомозиготного генотипа CC этого варианта гена рецептора к *TGFB*. К настоящему моменту нет данных о влиянии полиморфизма гена рецептора *TGFR2* 2-го типа на экспрессию его белковых продуктов, однако имеющиеся данные о значительном повышении содержания белка TGFβ2RII в трабекулярной сети пациентов с глаукомой позволяют предположить наличие такой связи в развитии фибротических процессов при ПОУГ [19]. Значительные изменения концентраций изоформ TGFβ во внутриглазной жидкости пациентов с ПОУГ описаны нами ранее [20].

Сопоставление характера распределения вариантов генов, участвующих в ремоделировании ВКМ, выявило значительные различия между группами пациентов. Возрастает число генетических признаков, наличие которых в геноме пациента достоверно ассоциировано с развитием ПОУГ, что характеризуется двухзначными значениями показателя OR в интервале от 16,44 до 17,89; показателями диагностического коэффициента до 14,7 и значениями показателя специфичности 99–100%. Двенадцать таких комбинированных генетических признаков представлены в табл. 4. Там же представлены генетические признаки, частота которых значительно повышена в группе пациентов с катарактой. Полученные в цифровом формате данные представлены на рисунке. В графической диаграмме – закономерности распределения частот изученных генетических признаков при обоих заболеваниях.

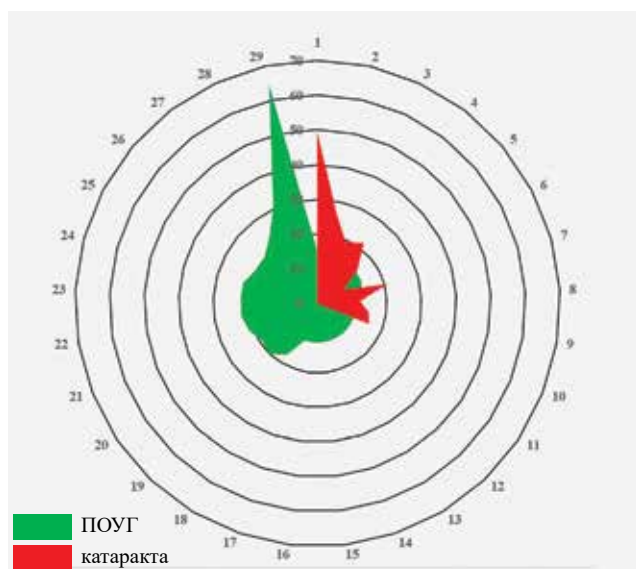


Рисунок. Распределения частот полиморфных вариантов исследованных генов при ПОУГ и катаракте: номера и масштаб радиальных осей соответствуют числовым значениям табл. 4

Хорошо видны выраженные различия в частотах встречаемости комбинированных генетических признаков, хотя в центральной части рисунка отмечается зона повторяющихся комбинаций, что, вероятно, отражает наличие общих звеньев патогенеза заболеваний глаз, связанных с воспалением, фиброзом и ремоделированием ВКМ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ характера распределения вариантов полиморфных участков генов среди пациентов с ПОУГ мы начали с сопоставления с аналогичными данными

ми в основной контрольной группе, которая представлена 302 индивидами европеоидного происхождения, родившихся и постоянно проживающих в РФ. Результаты проведенного исследования показали значительное число отклонений в характере распределения исследуемых признаков как для ряда вариантов полиморфных участков отдельных генов, так и для их комбинаций. Анализ распределения единичных SNP выявил возрастание среди пациентов с ПОУГ вариантов *A* гена *IL10* в позициях -1082 и -592 при соответствующим относительным снижением альтернативных вариантов *G* и *C*, что подтверждается и изменениями в частотах соответствующих генотипов. Полиморфизм -1082G/A, идентифицированный в области промотора *IL-10*, связан с более высокой продукцией IL-10, при наличии *G* аллельного варианта относительно *A* аллельного варианта в том же положении [21]. Эти данные могут косвенно свидетельствовать о том, что среди пациентов с ПОУГ с большей частотой встречаются аллели гена *IL-10*, связанные с низкой продукцией соответствующего цитокина с противовоспалительной активностью IL-10, синтезируемым Th2-клетками и подавляющим продукцию цитокинов Th1-клетками.

Обращает на себя внимание и тот факт, что в состав тесно ассоциированных с ПОУГ комплексных генетических признаков, как правило, входят варианты генов как с провоспалительной, так и с противовоспалительной активностью.

Анализ полученных данных показал, что среди пациентов с катарактой повышена частота встречаемости аллеля *A* и генотипа *AA* гена *TNF* в точке полиморфизма -308. Ранее было показано, что вариант *A* ассоциирован с повышенным уровнем продукции этого провоспалительного цитокина [22]. Имеются лишь единичные данные метаанализа о невысокой степени ассоциированности развития ПОУГ с аллелем *A* и генотипом *AA* варианта гена *TNFA308G/A* (OR в интервале 1,6–1,7) более выраженной у монголоидов. Ни один из других полиморфизмов не был значимо связан с риском ПОУГ [23].

В нашем исследовании также не было установлено изолированной ассоциированности ни одного из трех исследованных полиморфных вариантов этого гена с ПОУГ или с катарактой, однако в составе достоверно ассоциированных комплексных генетических признаков различные генотипы этого гена выявлены неоднократно. В отличие от группы пациенты с ПОУГ, среди пациентов с катарактой отмечается повышение частоты встречаемости варианта *C* и гомозиготного генотипа *CC* гена *ILB1-31*. Так же, как и в группе пациентов с ПОУГ, выявлено повышение частоты встречаемости вариантов *A* гена

IL10 в позиции -1082 при соответствующим относительным снижением альтернативных вариантов *G*, что свидетельствует о распространении среди пациентов с катарактой варианта, связанного с низкой способностью клеток к продукции *IL-10*.

Добавленные в анализ сравнения между группами пациентов с различными глазными болезнями варианты генов цитокинов *IL17A-197 A/G*, *TGFB C/T* и *IL8-251 A/T*; генов тканевых ингибиторов металлопротеиназ *TIMP1-372 C/T*, *TIMP2-418 G/C*, составляющими с *MMP* единый регуляторный комплекс, и генов рецепторов к *TGFB*: *TGFBRI*, *TGFBRII* и *TGFBRIII* более полно характеризуют состояние ВКМ при сопоставляемых заболеваниях.

Белковые продукты этих генов участвуют в процессах жизнедеятельности клеток-продуцентов структурных элементов ВКМ, в регуляции эластичности, рыхлости или жесткости матрикса, в процессах ангиогенеза и лимфангиогенеза, обмене тканевой жидкости, в гомеостатичности ее состава, клеточной миграции, апоптоза и т.д. Практически в анализ входят два ансамбля генов – гены цитокинов и рецепторов к ним, а также гены металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов. Наряду с возможным практическим применением полученных результатов в прогностических целях, сопоставление характера распределения вариантов генов, участвующих в ремоделировании внеклеточного матрикса, имеет и фундаментальное значение, позволяя вывить общие и специфические признаки реализации генетической предрасположенности к развитию заболеваний глаз различного генеза.

Хотя до сих пор анализируемые в этом сообщении гены лишь частично включались в состав генов ремоделирования тканевых структур глаза человека при глаукоме [24]. Нам представляется, что высокая степень ассоциированности комплексов их вариантов с заболеваниями глаз различного генеза делает их анализ перспективным в дальнейших исследованиях. Ранее была показана ассоциированность ПОУГ с отдельными вариантами полиморфных участков генов *TIMP* среди монголоидов [25] и генов *MMP-TIMP* среди европеоидов [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сравнительный анализ результатов исследования частот встречаемости анализируемых генетических признаков, включающих в себя варианты генов цитокинов и металлопротеиназ, среди пациентов с ПОУГ в сравнении с данными по контрольной группе здоровых лиц показал наличие группы комбинированных генетических признаков, частота выявления которых среди пациентов чрезвычайно высока,

что характеризуется двухзначными показателями отношения шансов *OR*, высокими значениями показателей специфичности 99–100% и высокими значениями величины диагностического коэффициента.

Альтернативные по содержанию результаты, получены нами при сравнительном анализе частот встречаемости изучаемых генетических признаков в группах пациентов с катарактой и среди здоровых лиц. Применение подхода с использованием поправки Бонферрони, как способа устранения эффекта множественных сравнений, позволило отобрать признаки, частота которых наиболее достоверно различается в группе пациентов с катарактой от распределения аналогичных генетических признаков в группе 302 здоровых лиц при сохранении заданного уровня достоверности различий $p < 0,01$.

Прямое сравнение характера распределения двух ансамблей генов, белковые продукты которых участвуют в процессах ремоделирования ВКМ, – генов цитокинов и рецепторов к некоторым из них (*TGFBRI* – *TGFBRII*), а также генов металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов (*MMP* – *TIMP*), выявило значительное количество генетических признаков, характерных как для одного, так и для другого заболевания, что свидетельствует о значительных различиях в реализации генетической предрасположенности к их развитию.

Полученные данные свидетельствуют о принципиальной возможности разработки на этой основе достоверных лабораторных критериев (рискометров) раннего диагноза и прогноза предрасположенности к развитию ПОУГ и катаракты до развития клинических и инструментальных признаков заболевания в молодом возрасте.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Urbanczyk M., Layland Sh., Schenke-Layland K. The role of extracellular matrix in biomechanics and its impact on bioengineering of cells and 3D tissues. *Matrix Biol.* 2020;85–86:1–14. DOI: 10.1016/j.matbio.2019.11.005.
2. Petridou N.I., Spiró Z., Heisenberg C.-P. Multiscale force sensing in development. *Nat. Cell Biol.* 2017;19(6):581–588. DOI: 10.1038/ncb3524.
3. Keller K., Peters D. Pathogenesis of glaucoma: Extracellular matrix dysfunction in the trabecular meshwork – A review. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 2022;50(2):163–182. DOI: 10.1111/ceo.14027.
4. Pouw A., Greiner M., Coussa R., Jiao C., Han I., Skeie J. et al. Cell-matrix interactions in the eye: from cornea to choroid. *Cells.* 2021;10(3):687. DOI: 10.3390/cells10030687.
5. Коненков В.И., Шевченко А.В., Прокофьев В.Ф., Климонтов В.В., Черных Д.В., Черных В.В. и др. Персонализированный иммуногенетический прогноз предрасположенности человека к офтальмопатологии различного генеза *Сибирский научный медицинский журнал.* 2019;39(3):6–14. DOI: 10.15372/SSMJ20190301.

6. Lu Y., Zhou D., Lu H., Xu F., Yue J., Tong J. et al. Investigating a downstream gene of Gpnmb using the systems genetics method. *Mol. Vis.* 2019;25:222–236.
7. Вейр Б. Анализ генетических данных. Дискретные генетические признаки; пер. с англ. М.: Мир, 1995:400.
8. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. М.: Медицина, 1983:296.
9. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. СПб.: ВМедА, 2002:266.
10. Наркевич А.Н., Виноградов К.А., Гржибовский А.М. Множественные сравнения в биомедицинских исследованиях: проблема и способы решения. *Экология человека.* 2020;10:55–64. DOI: 10.33396/1728-0869-2020-10-55-64.
11. Andia D., Letra A., Casarin R., Casati M., Line S., Souza A. Genetic analysis of the IL8 gene polymorphism (rs4073) in generalized aggressive periodontitis. *Arch. Oral Biol.* 2013;58(2):211–217. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2012.05.008.
12. Lorente L., Martín M., Plasencia F., Solé-Violán J., Blanquer J., Labarta L. et al. The 372 T/C genetic polymorphism of TIMP-1 is associated with serum levels of TIMP-1 and survival in patients with severe sepsis. *Crit Care.* 2013;17(3):94. DOI: 10.1186/cc12739.
13. Alp E., Yilmaz A., Tulmac M., Ugras Dikmen A., Cengel A., Yalcin R. et al. Analysis of MMP-7 and TIMP-2 gene polymorphisms in coronary artery disease and myocardial infarction: A Turkish case-control study. *Kaohsiung. J. Med. Sci.* 2017;33(2):78–85. DOI: 10.1016/j.kjms.2016.12.002.
14. Abd-Allah S., Shalaby S., Pasha H., El-Shal A., Abou El-Saoud A. Variation of matrix metalloproteinase 1 and 3 haplotypes and their serum levels in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Genet. Test Mol. Biomarkers.* 2012;16(1):15–20. DOI: 10.1089/gtmb.2011.0003.
15. Zhang L., Wu G., Herrle F., Niedergethmann M., Keese M. Single nucleotide polymorphisms of genes for EGF, TGF- β and TNF- α in patients with pancreatic carcinoma. *Cancer Genomics Proteomics.* 2012;9(5):287–295.
16. Bayat A., Stanley J., Watson J., Ferguson M., Ollier W. Genetic susceptibility to Dupuytren's disease: transforming growth factor beta receptor (TGF β R) gene polymorphisms and Dupuytren's disease. *Br. J. Plast. Surg.* 2003;56(4):328–333. DOI: 10.1016/s0007-1226(03)00176-0.
17. Armstrong R.A. When to use the Bonferroni correction ophthalmic. *Physiol Opt.* 2014;34(5):502–508. DOI: 10.1111/opo.12131.
18. Velkovska M.A., Goričar K., Blagus T., Dolžan V., Cvenkel B. Association of genetic polymorphisms in oxidative stress and inflammation pathways with glaucoma risk and phenotype. *J. Clin. Med.* 2021;10(5):1148. DOI: 10.3390/jcm10051148.
19. Belmares R., Raychaudhuri U., Maansson S., Clark A.F. Histological investigation of human glaucomatous eyes: Extracellular fibrotic changes and galectin 3 expression in the trabecular meshwork and optic nerve head. *Clin. Anat.* 2018;31(7):1031–1049. DOI: 10.1002/ca.23263.
20. Черных В.В., Коненков В.И., Орлов Н.Б., Ермакова О.В., Ходжаев Н.С., Трунов А.Н. Особенности содержания трансформирующих факторов роста – бета 1, 2, 3 (TGF-бета1, TGF-бета2, TGF-бета3) во внутриглазной жидкости при первичной открытоугольной глаукоме. *Офтальмохирургия.* 2019;2:13–17. DOI: 10.25276/0235-4160-2019-2-13-17.
21. Rezaei N., Aghamohammadi A., Mahmoudi M., Shakiba Y., Kardar G., Mahmoudi M. et al. Association of IL-4 and IL-10 gene promoter polymorphisms with common variable immunodeficiency. *Immunobiology.* 2010;215(1):81–87. DOI: 10.1016/j.imbio.2009.01.011.
22. Bestach Y., Nagore V., Flores M., González J., Arbelbide J., Watman N. et al. Influence of TNF and IL6 gene polymorphisms on the severity of cytopenias in Argentine patients with myelodysplastic syndromes. *Ann. Hematol.* 2017;96(8):1287–1295. DOI: 10.1007/s00277-017-3036-4.
23. Кириллова М., Журавлева А., Марахонов А., Петрова Н., Балинова Н., Зинченко Р. и др. Полиморфизмы генов, связанных с ремоделированием соединительной ткани, как маркеры доклинической диагностики первичной открытоугольной глаукомы у пациентов с наследственной предрасположенностью. *Медицинская генетика* 2021;20(5):26–33. DOI: 10.25557/2073-7998.2021.05.26-33.
24. Ji M.-L., Jia J. Correlations of TIMP2 and TIMP3 gene polymorphisms with primary open-angle glaucoma. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2019;23(13):5542–5547. DOI: 10.26355/eur-rev_201907_18287.
25. Markiewicz L., Majsterek I., Przybyłowska K., Dziki L., Waszczyk M., Gacek M. et al. Gene polymorphisms of the *MMP1*, *MMP9*, *MMP12*, *IL-1 β* and *TIMP1* and the risk of primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol.* 2013;91(7):e516–523. DOI: 10.1111/aos.12149.
26. Xin X., Gao L., Wu T. Roles of tumor necrosis factor alpha gene polymorphisms, tumor necrosis factor alpha level in aqueous humor, and the risks of open angle glaucoma: A meta-analysis. *Mol. Vis.* 2013;19:526–535.

Вклад авторов

Коненков В.И. – разработка концепции и дизайна исследования, проверка критически важного интеллектуального содержания, написание текста статьи. Шевченко А.В. – проведение лабораторных исследований, аналитическая и статистическая обработка данных, написание текста статьи. Прокофьев В.Ф. – аналитическая и статистическая обработка данных, написание текста статьи. Черных В.В. – разработка концепции и дизайна исследования, проверка критически важного интеллектуального содержания. Трунов А.Н. – обоснование рукописи и разработка дизайна, отбор пациентов для исследования, написание текста статьи.

Информация об авторах

Коненков Владимир Иосифович – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, руководитель лаборатории клинической иммуногенетики, научный руководитель НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, vikonenkov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7385-6270>

Шевченко Алла Владимировна – д-р биол. наук, вед. науч. сотрудник, лаборатория клинической иммуногенетики, НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, shalla64@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5898-950X>

Прокофьев Виктор Федорович – канд. мед. наук, вед. науч. сотрудник, лаборатория клинической иммуногенетики, НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, vprok@ngs.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7290-1631>

Трунов Александр Николаевич – д-р мед. наук, профессор, руководитель научного отдела, НМИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. акад. С.Н. Федорова», Новосибирский филиал, г. Новосибирск, trunov1963@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7592-8984>

Черных Валерий Вячеславович – д-р мед. наук, профессор, директор НМИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. акад. С.Н. Федорова», Новосибирский филиал, г. Новосибирск, sci@mntk.nsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7623-3359>

(✉) Шевченко Алла Владимировна, shalla64@mail.ru

Поступила в редакцию 06.02.2023;
одобрена после рецензирования 20.02.2023;
принята к публикации 23.03.2023

УДК 616-001-031.26-085.262.55:615.454.12.324
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-3-54-60>



Применение гидрогеля на основе дермы свиньи для экспериментального лечения поверхностных ран

Мелконян К.И.¹, Козмай Я.А.¹, Русинова Т.В.¹, Чупрынин Г.П.¹, Карташевская М.И.¹, Карташевский И.И.¹, Сторожук С.В.¹, Селезнева И.И.², Гуревич К.Г.³

¹ Кубанский государственный медицинский университет (КубГМУ)
Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4

² Институт экспериментальной и теоретической биофизики Российской академии наук (ИТЭБ РАН)
Россия, 142290, г. Пущино, ул. Институтская, 3

³ Московский государственный медико-стоматологический университет (МГМСУ) им. А.И. Евдокимова
Россия, 127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20/1

РЕЗЮМЕ

Цель – изучение эффективности использования дермального гидрогеля при экспериментальном лечении поверхностных скарифицированных ран у крыс.

Материалы и методы. Гидрогель получали из свиной дермы химическим методом с применением щелочного гидролиза. В полученных образцах гидрогеля определяли содержание ДНК с помощью спектрофотометра Nano Drop ND-1000. Исследование проведено на 30 самцах крыс породы сфинкс. Крысам наносили скарифицированные раны, затем животные были разделены на две группы: группа 1 – без лечения, или контрольная группа ($n = 15$), группа 2 – лечение раны дермальным гидрогелем в течение 5 сут ($n = 15$). На 3-и, 7-е и 14-е сут эксплантировались образцы кожи из области раны, которые подвергались гистологическому исследованию.

Результаты. На 3-и сут эксперимента в образцах кожи животных группы 2 отмечалось умеренное воспаление с поверхностным отеком и дискомплексацией коллагеновых волокон, а контрольной группы – выраженное воспаление с гнойным экссудатом. На 7-е сут эксперимента у крыс контрольной группы наблюдали воспаление, однако отмечали очаги пролиферации многослойного эпителия. Гистологический анализ кожи животных группы 2 продемонстрировал более выраженное полнокровие сосудов, некротические изменения дермы и ее отек. Общая толщина эпидермиса и толщина его рогового слоя была больше, чем в образцах контрольной группы. На 14-е сут эксперимента различия между изучаемыми группами были минимальны, отмечали утолщение эпидермиса у животных группы 2 по сравнению с контрольной группой.

Заключение. В проведенном исследовании продемонстрировано, что при использовании гидрогеля на основе дермы свиньи для лечения скарифицированных ран крыс полное восстановление кожи в пораженной области наступало на 1,5–2 сут быстрее, чем в контрольной группе. Помимо этого было зарегистрировано увеличение количества фибробластов в дерме и утолщение эпидермиса относительно аналогичного показателя у крыс контрольной группы.

Ключевые слова: дермальный гидрогель, скарифицированная рана, морфологический анализ, внеклеточный матрикс.

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. Исследование было одобрено локальным независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (протокол № 102 от 01.10.2021).

Для цитирования: Мелконян К.И., Козмай Я.А., Русинова Т.В., Чупрынин Г.П., Карташевская М.И., Карташевский И.И., Сторожек С.В., Селезнева И.И., Гуревич К.Г. Применение гидрогеля на основе дермы сви-
ньи для экспериментального лечения поверхностных ран. *Бюллетень сибирской медицины*. 2023;22(3):54–
60. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-3-54-60>.

Application of a hydrogel derived from porcine dermis for experimental treatment of superficial wounds

Melkonyan K.I.¹, Kozmay Ya.A.¹, Rusinova T.V.¹, Chuprynin G.P.¹, Kartashevskaya M.I.¹,
Kartashevsky I.I.¹, Storozhuk S.V.¹, Selezneva I.I.², Gurevich K.G.³

¹ Kuban State Medical University
4, Mitrofana Sedina Str., Krasnodar, 350063, Russian Federation

² Institute of Experimental and Theoretical Biophysics
3, Institutskaya Str., Pushchino, 142290, Russian Federation

³ Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
20/1, Delegatskaya Str., Moscow, 127473, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To study the efficacy of dermal hydrogel application in the experimental treatment of superficial scarified wounds in rats.

Materials and methods. The hydrogel was obtained from porcine dermis by alkaline hydrolysis. The DNA concentration was determined using the Nano Drop ND-1000 spectrophotometer. The study included 30 male Sphinx rats. Scarified wounds were created on the rat skin, then the rats were divided into two groups: group 1 – rats without treatment, or control group ($n = 15$), group 2 – rats with wound treatment with the dermal hydrogel for 5 days, or experimental group ($n = 15$). On day 3, 7, and 14 of the experiment, we explanted skin samples from the wound area and performed routine H&E staining.

Results. On day 3 of the experiment, moderate inflammation, edema, and collagen fiber disorganization were revealed in the experimental group, and pronounced inflammation with purulent exudate was found in the control group. On day 7 of the experiment, inflammation and foci of stratified epithelium were detected in the control group. The histologic analysis of the skin samples from the experimental group showed pronounced plethora of the vessels, necrotic changes of the dermis, and edema. The total thickness of the epidermis and the thickness of its stratum corneum were greater than in the control group samples. On day 14, the differences between the groups were minimal and the epidermis was thickened in the experimental group animals.

Conclusion. The study examined the effects of the dermal hydrogel on scarified wounds in rats. We found faster skin regeneration (by 1.5–2 days) in the experimental group compared to the controls. Besides, the rats of the experimental group were characterized by an increase in the number of fibroblasts in the dermis and thickened epidermis in the affected area.

Keywords: dermal hydrogel, scarified wound, morphological analysis, extracellular matrix

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. The study was approved by the local Ethics Committee at Kuban State Medical University (Protocol No. 102 of 01.10.2021).

For citation: Melkonyan K.I., Kozmay Ya.A., Rusinova T.V., Chuprynin G.P., Kartashevskaya M.I., Kartashevsky I.I., Storozhuk S.V., Selezneva I.I., Gurevich K.G. Application of a hydrogel derived from porcine dermis for experimental treatment of superficial wounds. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2023;22(3):54–60. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-3-54-60>.

ВВЕДЕНИЕ

Наиболее перспективным материалом для лечения поверхностных ран являются повязки на основе гидрогелей, так как они препятствуют возникновению спаек подлежащих тканей, обладают обезболивающим эффектом и положительно влияют на заживление ран за счет содержания биологически активных компонентов. Кроме того, гидрогелевые повязки являются полупроницаемыми, что способствует гидратации ран, регидратации струпа и аутолитическому очищению ран [1].

Гидрогели на основе природных биологически активных полимеров (коллагена, гиалуроновой кислоты, хитозана, альгината и др.) являются биосовместимыми, биоразлагаемыми, обладают низкой цитотоксичностью, регулируют пролиферацию и функционирование фибробластов, кератиноцитов, макрофагов и эндотелиальных клеток [2]. Кроме того, благодаря возможности добавления факторов роста и биоактивных пептидов они могут приобретать противовоспалительные и антибактериальные свойства.

Перспективным материалом для создания биополимерных гидрогелей является внеклеточный матрикс (ВКМ) тканей, состоящий из коллагена, эластина, гликозаминогликанов и других биологически активных молекул [3]. Источником ВКМ в большинстве случаев являются ткани животных, в частности дерма свиней и крупного рогатого скота, однако технологии их обработки достаточно дорогостоящие и трудоемкие [4]. В связи с этим в последнее время наблюдается повышенный интерес к разработке оптимального метода получения гидрогелей на основе ВКМ тканей животных.

Таким образом, целью данного исследования являлась оценка разработанного гидрогеля на основе ВКМ дермы свиньи в качестве раневого покрытия для экспериментального лечения поверхностных ран у лабораторных животных.

Материалы и методы. Исследование выполнялось с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и соответствует требованиям Хельсинкской декларации пересмотра 2013 г. Все манипуляции соответствовали требованиям приказа Минздрава России от 23.08.2010 № 708н «Об утверждении Правил лабораторной практики», комитета по биоэтике и Федерального закона РФ о защите животных (ст. 4 Закона РФ «О защите животных от жестокого обращения» от 01.12.1999).

Основой для создания дермального гидрогеля была кожа свиньи (самец, возраст 2 мес) породы

ландрас массой 13,4 кг. Животное наркотизировали растворами зоветила (1 мг/кг; Zoletil 100, Virbac, Франция) и ксилазина (4 мл/кг; Rometar, Spofa, Чехия). Образцы дермы толщиной $0,5 \pm 0,05$ мм получали с боковой поверхности тела после предварительного механического удаления эпителиального слоя электродерматомом (диаметр дискового ножа 100 мм) в стерильных условиях. Забранные лоскуты хранили в течение 1–6 мес при -80°C для предварительной криодеструкции клеточных элементов дермы.

Образцы дермы свиньи подвергали химической децеллюляризации, для этого их обрабатывали 5%-м водным раствором NaOH, при соотношении массы образца к объему раствора 1 : 5 в течение 22,5 ч. После этого образцы промывали деионизированной водой до стабильного нейтрального значения pH. В образцах дермального гидрогеля выполняли определение содержания ДНК с помощью спектрофотометра NanoDrop ND-1000 (Thermo Fisher Scientific Inc., США) с использованием набора реагентов (General DNA Quantification Kit, Abcam, Великобритания) по протоколу фирмы-изготовителя.

Исследование эффективности полученного дермального гидрогеля было проведено на 30 самцах крыс породы сфинкс (масса 160–200 г, возраст 3–4 мес), содержащихся в условиях вивария при сбалансированном питании и естественном освещении. Крысы были разделены на две группы: группа 1 – крысы без лечения дермальным гидрогелем, или контрольная группа ($n = 15$), группа 2 – крысы с лечением дермальным гидрогелем ($n = 15$). Крысам под общим газовым наркозом «Изофлуран» (индукция 2–5%, поток 0,25–4%; Laboratorios Karizoo, Испания) в области холки на размеченной заранее поверхности наносили скарифицированные раны размером $30 \times 20 \times 2$ мм, после чего раны крыс группы 2 обрабатывали ежедневно в течение 5 сут дермальным гидрогелем массой 0,5 г. Всем животным после оперативного вмешательства вводили анальгезирующий препарат «Кетопрофен» 10%-й (5 мг/кг; Нита-Фарм, Россия) и антибиотик «Конвенция» (4 мг/кг; Конвенция, Zoetis, США). На 3-и, 7-е и 14-е сут эксперимента образцы кожи (диаметром 8 мм) эксплантировались с прилежащими нативными тканями с помощью устройства для биопсии кожи (Medax, Италия), затем эти образцы подвергались рутинному гистологическому окрашиванию гематоксилином и эозином.

Статистическую обработку полученных результатов по содержанию ДНК в дермальном гидрогеле, морфометрические данные проводили с помощью

компьютерных программ Graph Pad Prism version 6.04, Microsoft Excel 2016, результаты представляли в виде $M \pm S$, где M – среднее арифметическое, S – стандартное отклонение. Различия считали значимыми при $p < 0,05$, критерий значимости различий рассчитывали по Манну – Уитни.

Для количественной оценки гистологических изменений кожи крыс использовали компьютерную морфометрию с помощью программы ImageJ (National Institution of Health, США) и плагина IHC metrics. Оценку изменения эпидермиса в образцах выполняли с помощью инструмента «ручное выделение».

РЕЗУЛЬТАТЫ

Образцы дермы свиньи после химической децеллюляризации через 22,5 ч приобрели гелеобразную структуру (рис. 1). Полученный дермальный гидрогель был прозрачным, плотным и однородным. В готовый дермальный гидрогель добавляли 1%-й раствор антибиотика-антимикотика (Gibco (Thermo

Scientific), США) и хранили в стерильных условиях при температуре $+4^{\circ}\text{C}$.

Полученный гидрогель на основе дермы свиньи представлял собой оксифильную структуру, которая была преимущественно гомогенна за счет выраженного набухания полимеров (рис. 2).

Сравнительный количественный анализ содержания ДНК в образцах дермального гидрогеля и нативной дермы продемонстрировал, что количество ДНК в дермальном гидрогеле снижалось до 33,19 нг/мг сухого вещества, $p < 0,05$ (17,43%) относительно содержания ДНК в нативной дерме (190,45 (100%) нг/мг сухого вещества). Полученные данные соответствовали критерию качества для децеллюляризованных тканей – не более 50 нг ДНК на 1 мг сухой массы ткани [5].

Результаты исследования дермального гидрогеля показали, что он имеет достаточно выраженный репаративный эффект и ускоряет процесс заживления ран в сравнении с животными контрольной группы. Так, на 9-е сут исследования у крыс группы 2 не было отмечено визуальных признаков воспаления, некроза тканей или рубцевания (рис. 3).

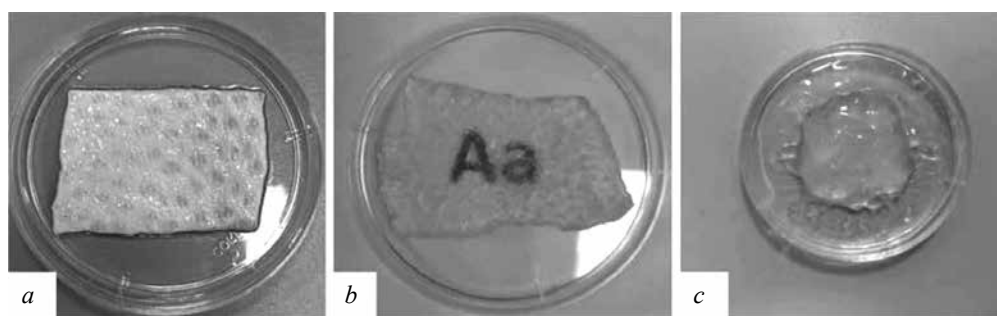


Рис. 1. Внешний вид образцов: *a* – нативная дерма свиньи, *b* – дерма после 5 ч обработки, *c* – образец дермального гидрогеля

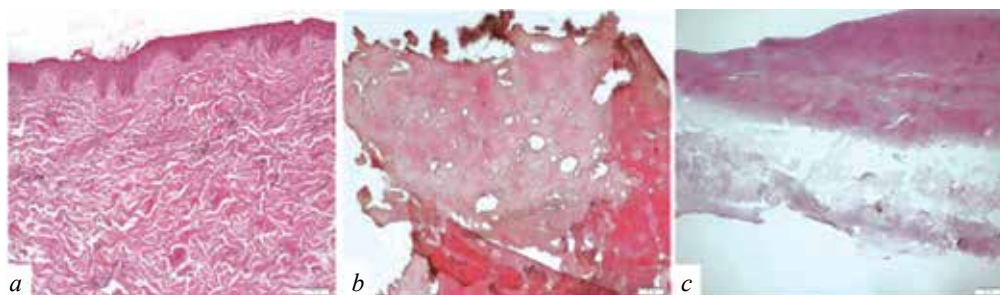


Рис. 2. Морфологический анализ гидрогеля: *a* – нативная кожа свиньи, *b* – дерма после 5 ч обработки, *c* – дерма после 22,5 ч обработки

В образцах кожи крыс, не получавших лечение, взятых на 3-и сут эксперимента, наблюдали выраженные некротические изменения, а также явные признаки воспаления и фибринозно-гнойный экссудат (рис. 4, *a*). На 3-и сут экспериментального лечения

раны, покрытые дермальным гидрогелем, имели умеренно выраженные признаки воспаления. Однако особенностью структурных изменений в данном случае был выраженный отек поверхности раны с дискомплексацией пучков коллагеновых волокон (рис. 4, *d*).



Рис. 3. Внешний вид животных после нанесения поверхностной скарифицированной раны: *a, b* – контрольная группа, без лечения; *c, d* – экспериментальная группа, лечение дермальным гидрогелем; *a, c* – непосредственно после операции, *b, d* – на 9-е сут эксперимента

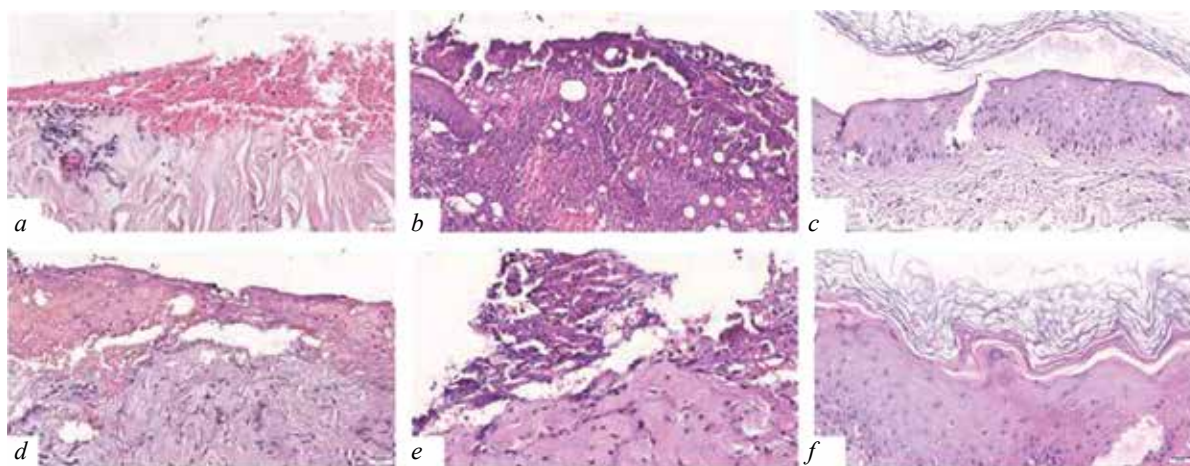


Рис. 4. Кожа крыс из области раны с прилежащими тканями: *a-c* – контрольная группа, без лечения; *d-f* – группа 2, лечение гидрогелем на основе дермы; *a, d* – 3-и сут эксперимента; *b, e* – 7-е сут эксперимента; *c, f* – 14-е сут эксперимента; окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

На 7-е сут в образцах кожи крыс контрольной группы наблюдали признаки воспаления, в частности умеренно выраженную инфильтрацию. На фоне разрешающегося воспаления отмечали признаки регенерации эпидермиса в виде очагов пролиферации многослойного эпителия (рис. 4, *b*). Анализ образцов кожи животных группы 2 на 7-е сут продемонстрировал более выраженное полнокровие сосудов микроциркуляторного русла, некротические изменения дермы и ее отек (рис. 4, *e*). Толщина эпидермиса у крыс группы 1 составляла 64,09 [52,82; 71,40] мкм, что меньше, чем аналогичный показатель у животных контрольной группы – 23,10 [16,56; 33,17] мкм. Толщина рогового слоя эпидермиса крыс контрольной группы также была меньше ($p < 0,05$).

При исследовании образцов кожи крыс, полученных через 14 сут после нанесения раны, различия в группах животных были минимальны: отмечалось небольшое отличие в толщине эпидермиса у животных группы 2 (183,25 [155,07; 202,20] мкм) и контрольной группы (168,11 [144,26; 190,01] мкм; $p < 0,05$; рис. 3, *c, f*).

ОБСУЖДЕНИЕ

Наиболее перспективным материалом для лечения ран являются раневые повязки на основе гидрогелей, чья высокая терапевтическая эффективность в качестве ранозаживляющих средств доказывается положительными результатами многих исследований [6]. Известно, что гидрогели играют ключевую роль в доставке биоактивных молекул и клеточных продуктов в зону повреждения в отличие от других типов современных раневых покрытий, способствуют аутолизу некротизированных тканей, а их главное свойство заключается в высокой степени гидратации для обеспечения бактерицидного действия и создания оптимального микроклимата для ее заживления [7, 8].

В настоящее время ведется активный поиск наиболее «совершенного» коллаген-содержащего гидрогеля, в связи с чем проводятся многочисленные исследования и разработки методик получения гидрогелей из различных тканей. Наиболее близкой к предлагаемой нами методике обработки дермы для

получения гидрогелевого материала является методика, предложенная Н.В. Калмыковой и соавт. [9]. Согласно последней, получали внеклеточный матрикс из дермы крупного рогатого скота несколькими способами – обработкой 1 М раствором NaOH и раствором NaOH в меньшей концентрации с добавлением растворов Na_2SO_4 и H_3BO_3 и последующей лиофилизацией полученного материала. В результате обработки дермы получали лиофилизированный внеклеточный матрикс с высоким содержанием коллагена, однако для получения его гидрогелевой формы была необходима дополнительная стадия обработки.

В другом исследовании F.T. Rodriguez и соавт. [10] разрабатывали ранозаживляющий материал на основе дермы свиньи, обрабатываемой растворами концентрированных солей щелочных и щелочно-земельных металлов. Получаемый материал в дальнейшем обрабатывался сшивающим агентом – глутаровым альдегидом. Тем не менее добавление сшивающих веществ может влиять на токсичность и иммуногенность получаемого материала. В работе Q.W. Tan и соавт. [11] гидрогель получали из жировой ткани свиньи, которую децеллюляризировали с помощью растворов додецилсульфата натрия, пепсина и соляной кислоты, которые имеют достаточно высокую стоимость. Предлагаемый нами дермальный гидрогель получали на основе дермы свиньи, являющейся менее иммуногенным биологическим материалом, чем синтетические материалы или материалы, полученные с применением синтетических детергентов, кроме того, в предложенной нами методике отсутствует дополнительная стадия лиофилизации.

В проведенном исследовании при использовании дермального гидрогеля для лечения скарифицированных ран на 14-е сут наблюдали полное восстановление кожи в пораженной области, большое количество фибробластов и утолщение эпидермиса относительно животных контрольной группы. Это подтверждается и данными других исследователей, например Н. Fujisaki и соавт. [12], которые отмечали, что коллагеновые гидрогели, содержащие в основном коллаген IV и I типов, поддерживают адгезию, пролиферацию и рост фибробластов. Известно, что коллаген оказывает положительное влияние на ранних этапах заживления ран, так как способствует агрегации тромбоцитов, стимулирует образование грануляционной ткани и др. Лизис коллагена способствует обогащению раны аминокислотами, что приводит к активации биосинтеза белков в клетках кожи. Так, в исследовании Т.М. Черданцевой и соавт. [13] отмечено отставание увеличения площади грануляционной ткани, уменьшения количества тучных клеток, снижение их площади и коэффи-

циента дегрануляции по сравнению с животными контрольной группой. Автор отмечал, что в других исследованиях влияния коллаген-содержащих раневых покрытий была выявлена способность коллагена обратимо связывать факторы роста, защищая их от протеолиза, чем объясняется отставание формирования грануляционной ткани в группе крыс, которым выполняли лечение ожоговой раны с помощью коллагеновой матрицы.

Таким образом, благодаря своим биоактивным свойствам, полученный нами дермальный гидрогель способствует ускоренному заживлению скарифицированных ран, что коррелирует с данными других исследователей при изучении коллаген-содержащих ранозаживляющих покрытий. Простота и низкая себестоимость технологии получения гидрогеля из дермы свиньи делают его потенциально перспективным и конкурентоспособным отечественным биологическим материалом для заживления ран.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проведенном исследовании была продемонстрирована эффективность использования дермального гидрогеля на основе внеклеточного матрикса дермы свиньи при экспериментальном лечении поверхностных скарифицированных ран. При использовании дермального гидрогеля на скарифицированных ранах животных наблюдалось более раннее полное восстановление кожи в пораженной области, большее количество фибробластов, более значительное утолщение эпидермиса относительно животных контрольной группы.

Разработанный дермальный гидрогель позволяет эффективно защитить рану от бактериальной микрофлоры, ускорить заживление раны, а также создать оптимальные условия для активной регенерации в пораженной области. Дальнейшие исследования применения дермального гидрогеля в качестве терапевтического препарата для ран различной типологии позволит создать высокоэффективное ранозаживляющее средство, обладающее значительными преимуществами среди существующих раневых покрытий.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Koehler J., Brandi F.P., Goepferich A.M. Hydrogel wound dressings for bioactive treatment of acute and chronic wounds. *Eur. Polym. J.* 2018;100:1–11. DOI: 10.1016/j.eurpolymj.2017.12.046.
2. Zhong Y., Xiao H., Seidi F., Jin Y. Natural polymer-based antimicrobial hydrogels without synthetic antibiotics as wound dressings. *Biomacromolecules*. 2020;21(8):2983–3006. DOI: 10.1021/acs.biomac.0c00760.

3. Кудряшова И.С., Марков П.А., Костромина Е.Ю., Еремин П.С., Рачин А.П., Гильмутдинова И.Р. Разработка раневых покрытий для регенеративной медицины. *Вестник восстановительной медицины*. 2021;20(6):84–95. DOI: 10.38025/2078-1962-2021-20-6-84-95.
4. Ventura R.D., Padalhin A.R., Kim B., Park M., Lee B.T. Evaluation of bone regeneration potential of injectable extracellular matrix (ECM) from porcine dermis loaded with biphasic calcium phosphate (BCP) powder. *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.* 2020;110:110663. DOI: 10.1016/j.msec.2020.110663.
5. Crapo P.M., Gilbert T.W., Badylak S.F. An overview of tissue and whole organ decellularization processes. *Biomaterials*. 2011;32(12):3233–3243. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2011.01.057.
6. Stan D., Tanase C., Avram M., Apetrei R., Mincu N.B., Mateescu A.L., Stan D. Wound healing applications of creams and «smart» hydrogels. *Exp. Dermatol.* 2021;30(9):1218–1232. DOI: 10.1111/exd.14396.
7. Mondal I.H. Polymers and polymeric composites: a reference series. Cham: Springer International Publishing AG, 2019:1859.
8. Stern D., Cui H. Crafting polymeric and peptidic hydrogels for improved wound healing. *Adv. Healthc Mater.* 2019;8(9):1900104. DOI: 10.1002/adhm.201900104.
9. Калмыкова Н.В., Демьяненко И.А., Шевлягина Н.В., Андреевская С.Г., Суслов А.П. Сравнительный анализ эффективности простого и многокомпонентного методов щелочной децеллюляризации на примере очистки волокнистого внеклеточного матрикса дермы. *Морфологические ведомости*. 2016;24(4):36–45. DOI: 10.20340/mv-mn.2016.24(4):36–45.
10. Rodrigues F.T., Martins V.C.A., Plepis A.M.G. Porcine skin as a source of biodegradable matrices: alkaline treatment and glutaraldehyde crosslinking. *Polimeros*. 2010;20(2):92–97. DOI: 10.1590/S0104-14282010005000013.
11. Tan Q.W., Tang S.L., Zhang Y., Yang J.Q., Wang Z.L., Xie H.Q. et al. Hydrogel from acellular porcine adipose tissue accelerates wound healing by inducing intradermal adipocyte regeneration. *J. Invest. Dermatol.* 2019;139(2):455–463. DOI:10.1016/j.jid.2018.08.013.
12. Fujisaki H., Adachi E., Hattori S. Keratinocyte differentiation and proliferation are regulated by adhesion to the three-dimensional meshwork structure of type IV collagen. *Connect. Tissue Res.* 2008;49(6):426–436. DOI: 10.1080/03008200802324998.
13. Черданцева Т.М., Чернов И.П., Громова Т.М. Морфофункциональные особенности тучных клеток в ожоговой ране при применении коллагеновой матрицы. *Наука молодых – Eruditio Juvenium*. 2022;10(1):5–14. DOI: 10.23888/HMJ20221015-14.

Вклад авторов

Мелконян К.И., Русинова Т.В. – разработка концепции и дизайна, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания.

Козмай Я.А., Чупрынин Г.П., Карташевский И.И. – выполнение экспериментальной части исследования, анализ и интерпретация данных, написание рукописи.

Сторожук С.В., Карташевская М.И., Селезнева И.И. – обзор публикаций по теме статьи, анализ и интерпретация данных.

Гуревич К.Г. – окончательное утверждение для публикации рукописи.

Информация об авторах

Мелконян Карина Игоревна – канд. мед. наук, доцент, зав. центральной научно-исследовательской лабораторией (ЦНИЛ), КубГМУ, г. Краснодар, kimelkonian@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-2451-6813>

Козмай Яна Андреевна – мл. науч. сотрудник, ЦНИЛ, КубГМУ, г. Краснодар, yana.kozmay@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0001-5043-4315>

Русинова Татьяна Викторовна – канд. биол. наук, науч. сотрудник, ЦНИЛ, КубГМУ, г. Краснодар, rusinova.tv@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2962-3212>

Чупрынин Глеб Павлович – мл. науч. сотрудник, ЦНИЛ, КубГМУ, г. Краснодар, chupryningp@ksma.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0120-2689>

Карташевская Марина Игоревна – канд. мед. наук, ассистент, кафедра дерматовенерологии, КубГМУ, г. Краснодар, marinaikar@mail.ru <http://orcid.org/0000-0001-9060-2969>

Карташевский Игорь Игоревич – студент 2-го курса, стоматологический факультет, КубГМУ, г. Краснодар, igor.igo.life@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0001-5725-6902>

Сторожук Сергей Васильевич – науч. сотрудник, ЦНИЛ, КубГМУ, г. Краснодар, sergejstozoruk232@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9957-3567>

Селезнева Ирина Ивановна – канд. физ.-мат. наук, вед. научный сотрудник, лаборатория роста клеток и тканей, ИТЭБ РАН, г. Пушкино, selezneva_i@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-3444-5900>

Гуревич Константин Георгиевич – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой ЮНЕСКО «Здоровый образ жизни – залог успешного развития», МГМСУ им. А.И. Евдокимова, г. Москва, kgurevich@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7603-6064>

(✉) **Мелконян Карина Игоревна**, kimelkonian@gmail.com

Поступила в редакцию 18.08.2022;
одобрена после рецензирования 11.01.2023;
принята к публикации 16.02.2023

УДК 616.12-008.313.2:616.127-008.851
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-3-61-67>



В-адренореактивность мембран эритроцитов у пациентов с дилатацией левого или правого предсердий на фоне фибрилляции предсердий

**Муслимова Э.Ф.¹, Попова В.О.², Реброва Т.Ю.¹, Арчаков Е.А.¹, Баталов Р.Е.¹,
Афанасьев С.А.¹**

¹ Научно-исследовательский институт (НИИ) кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук
Россия, 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а

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

РЕЗЮМЕ

Гиперактивация симпатoadреналовой системы (САС) приводит к десенситизации β 1-адренорецепторов (β 1-АР). Это способствует усугублению сократительной дисфункции миокарда и развитию аритмий, в том числе фибрилляции предсердий (ФП). Косвенным показателем состоятельности β 1-АР является β -адренореактивность мембран эритроцитов (β -АРМ).

Цель: оценка β -АРМ у пациентов с разными формами ФП, в том числе с дилатацией левого (ДЛП) или правого (ДПП) предсердия.

Материалы и методы. В выборку включены 38 пациентов, из них 65,8% с пароксизмальной, 21% с персистирующей, 13,2% с длительно персистирующей формами ФП. Всем пациентам проведено оперативное лечение ФП методом радиочастотной или криоабляции. ДЛП выявлена у 39,4% пациентов, ДПП – у 34,2% пациентов. В-АРМ определяли до лечения, через 3 сут, 3 и 12 мес после абляции.

Результаты. Группы пациентов с разными формами ФП, а также пациенты с ДЛП/ДПП и без нее показали сопоставимые значения β -АРМ на разных сроках измерения. В группе без ДЛП/ДПП β -АРМ повышалась через 3 сут после абляции по сравнению с β -АРМ до лечения ($p = 0,002/p = 0,004$) и через 3 мес вернулась к уровню до лечения. В то же время в группе пациентов с ДЛП/ДПП β -АРМ значимо не менялась до и в разные периоды после абляции.

Заключение. У пациентов с ФП без ДЛП/ДПП выявлено повышение β -АРМ через 3 сут после абляции по сравнению с уровнем до лечения и снижение напряженности САС через 3 мес. При наличии ДЛП/ДПП динамика в β -АРМ отсутствовала.

Ключевые слова: β -адренореактивность мембран эритроцитов, фибрилляция предсердий, дилатация предсердий

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

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках темы ФНИ № 122020300183-4.

Соответствие принципам этики. Все участники исследования подписали информированное добровольное согласие. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 208 от 20.01.2021).

Для цитирования: Муслимова Э.Ф., Попова В.О., Реброва Т.Ю., Арчаков Е.А., Баталов Р.Е., Афанасьев С.А. В-адренореактивность мембран эритроцитов у пациентов с дилатацией левого или правого предсер-

✉ Муслимова Эльвира Фаритовна, muslimovef@yandex.ru

Beta-adrenergic receptor reactivity of erythrocyte membranes in patients with left or right atrial dilatation against the background of atrial fibrillation

Muslimova E.F.¹, Popova V.O.², Rebrova T.Y.¹, Archakov E.A.¹, Batalov R.E.¹, Afanasiev S.A.¹

¹ Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMC) of the Russian Academy of Sciences 111a, Kievskaya Str., Tomsk, 634012, Russian Federation

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

ABSTRACT

Hyperactivation of the sympathoadrenal system (SAS) leads to desensitization of β_1 -adrenergic receptors (β_1 -AR). This contributes to aggravation of myocardial contractile dysfunction and development of arrhythmias, including atrial fibrillation (AF). An indirect indicator of the viability of β_1 -AR is β -adrenergic receptor reactivity of erythrocyte membranes (β -ARM).

Aim. To evaluate β -ARM in patients with different forms of AF, including left (LAD) or right (RAD) atrial dilation.

Materials and methods. The sample included 38 patients, 65.8% of whom had paroxysmal AF, 21% had persistent AF, and 13.2% had long-standing persistent AF. All patients received surgical treatment for AF by radiofrequency ablation or cryoablation. LAD was detected in 39.4% of patients, RAD – in 34.2% of patients. Beta-ARM was determined before treatment, as well as at 3 days and at 12 months after ablation.

Results. The groups of patients with different forms of AF, as well as patients with LAD / RAD and without it showed comparable values of β -ARM at different measurement periods. In the group of patients without LAD / RAD, β -ARM increased 3 days after ablation compared to β -ARM before the treatment ($p = 0.002$ / $p = 0.004$) and returned to the pre-treatment level after 3 months. At the same time, in the group of patients with LAD / RAD, β -ARM did not significantly change before the ablation and in different periods after it.

Conclusion. In patients with AF without LAD / RAD, we detected an increase in β -ARM 3 days after the ablation compared to the level before the treatment and a decrease in the intensity of SAS 3 months after the surgery. In the presence of LAD / RAD, no changes in the β -ARM were revealed.

Keywords: beta-adrenergic receptor reactivity of erythrocyte membranes, atrial fibrillation, atrial dilatation

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 basic research topic No.122020300183-4.

Conformity with the principles of ethics. All study participants signed an informed consent. The study was approved by the local Ethics Committee at Cancer Research Institute of Tomsk NRMC (Protocol No. 208 of 20.01.2021).

For citation: Muslimova E.F., Popova V.O., Rebrova T.Y., Archakov E.A., Batalov R.E., Afanasiev S.A. Beta-adrenergic receptor reactivity of erythrocyte membranes in patients with left or right atrial dilatation against the background of atrial fibrillation. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2023;22(3):67–73. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-3-67-73>.

ВВЕДЕНИЕ

Нарушения сердечного ритма являются одной из наиболее частых проблем в кардиологической практике. Аритмии связаны с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений, приводят к снижению качества жизни, инвалидности и высокой

смертности [1]. Одним из самых частых нарушений сердечного ритма в настоящее время является фибрилляция предсердий (ФП). У больных с ФП заметно ухудшается качество жизни, снижается толерантность к физическим нагрузкам, появляется и (или) прогрессирует дисфункция левого желудочка с развитием сердечной недостаточности [2].

Известно, что развитие сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и нарушений сердечного ритма, сопровождается стойким повышением активности симпатoadренальной системы (САС). В крови и миокарде повышается уровень катехоламинов (адреналина и норадреналина), которые могут влиять на количество и функциональное состояние β 1-адренорецепторов кардиомиоцитов [3].

Гиперактивация САС приводит к десенситизации β 1-АР и снижению количества рецепторов на мембране кардиомиоцитов, что способствует усугублению сократительной дисфункции миокарда [4]. Это, в свою очередь, может привести к дальнейшему повышению симпатической активации, тем самым формируя порочный круг [5].

Оценка состоятельности β 1-АР и активности САС имеет важное значение для прогнозирования тяжести течения сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе нарушений ритма сердца. В частности, на основе данного метода разработан способ прогнозирования желудочковых тахикардий у пациентов с ишемической болезнью сердца [6]. Косвенным показателем активности САС является β -адренореактивность мембран эритроцитов (β -АРМ). Она определяется плотностью распределения β -АР на мембранах клеток, степени их сродства с катехоламинами плазмы, а также концентрацией катехоламинов. Метод оценки β -АРМ основан на изучении влияния различных адренергических средств на осмотическую резистентность эритроцитов. Используется β -адреноблокатор, который связывается с β -АР клеточной мембраны и снижает степень гемолиза [4].

Таким образом, целью настоящего исследования стала оценка β -адренореактивности мембран эритроцитов у пациентов с разными формами ФП, в том числе с дилатацией левого или правого предсердия.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследуемую выборку включены 38 пациентов (из них 25 (65,8%) мужчин и 13 (34,2%) женщин), поступивших в отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции НИИ кардиологии Томского НИМЦ. Возраст выборки составил 49 (26; 77) лет. Все клинические и лабораторные исследования соответствовали этическим стандартам Комитета по биомедицинской этике и Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям.

У всех пациентов была диагностирована фибрилляция предсердий (ФП) на основании результатов электрокардиограммы (ЭКГ) и суточного мониторинга [7]. Всем пациентам было проведено оперативное лечение ФП методом радиочастотной (РЧА)

или криоаблации (КБА) по общепринятой методике. Объем вмешательства включал в себя антральную изоляцию устьев легочных вен (ЛВ) под контролем циркулярного электрода до полного блока электрического проведения от вены в предсердие и наоборот.

Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Перед оперативным лечением ФП во время обследования пациентам выполнялось эхокардиографическое (эхоКГ) исследование сердца. Эхокардиографию проводили, используя аппарат Philips HD15 (Нидерланды), из стандартных позиций с оценкой размеров отделов сердца и фракцией выброса левого желудочка (ЛЖ) по методу Симпсона. Часть пациентов, помимо ФП, имели другие нарушения сердечного ритма: 3 (7,9%) пациента – желудочковую экстрасистолию, 1 (2,6%) пациент – наджелудочковую экстрасистолию, 2 (5,3%) пациента – АВ-блокаду I степени.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов, n (%)	
Параметр	Значение
Пароксизмальная / персистирующая / длительно персистирующая ФП, n (%)	25 (65,8) / 8 (21) / 5 (13,2)
Операция РЧА/КБА, n (%)	31 (81,6) / 7 (18,4)
Ритм ФП на момент поступления, n (%)	18 (47,4)
Хроническая сердечная недостаточность ФК I/II/III по NYHA, n (%)	11 (28,9) / 3 (7,9) / 3 (7,9)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	7 (18,4)
Гипертоническая болезнь, n (%)	22 (57,9)
Сахарный диабет, n (%)	1 (2,6)
Ожирение, n (%)	13 (34,2)
Фракция выброса левого желудочка, %, Me (Q_1 ; Q_3)	65,5 (59,0; 69,0)
Конечный систолический объем, мл, Me (Q_1 ; Q_3)	34 (29; 46)
Конечный диастолический объем, мл, Me (Q_1 ; Q_3)	104 (89; 119)
Индекс сферичности левого желудочка, Me (Q_1 ; Q_3)	0,54 (0,51; 0,56)
Дилатация левого предсердия, n (%)	15 (39,4)
Дилатация правого предсердия, n (%)	13 (34,2)
Дилатация левого желудочка, n (%)	3 (7,9)

Примечание. ФК – функциональный класс.

С целью определения β -АРМ у пациентов забирали образцы венозной крови в вакутейнер с ЭДТА до аблации, через 3 сут, 3 и 12 мес после аблации. Использовался коммерческий набор «В-АРМ-Агат» (ООО «Агат-Мед», Россия) в соответствии с протоколом производителя. Метод основан на факте торможения гемолиза эритроцитов, помещенных в гипосмотическую среду, в присутствии β -адреноблокатора. Величину β -АРМ рассчитывали

по формуле: $(Eo1 + Eo2) / (Ek1 + Ek2) \times 100\%$, где β -АРМ – величина показателя адренореактивности; $Eo1$ и $Eo2$ – оптические плотности опытных проб; $Ek1$ и $Ek2$ – оптические плотности контрольных проб.

Статистический анализ проводился с помощью программы SPSS версии 13 (IBM, США). Количественные данные были предварительно проверены на соответствие нормальному закону распределения с помощью критерия Шапиро – Уилка. Дальнейший анализ количественных параметров проводили с помощью критерия Манна – Уитни или теста Краскела – Уоллиса. Анализ зависимых данных проводили с помощью критерия Вилкоксона. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха $Me (Q_1; Q_3)$. Также оценивали силу линейной взаимосвязи между количественными показателями с помощью коэффициента ранговой корреляции r Спирмена. Связь между качественными данными определяли с помощью критерия χ^2 Пирсона или двустороннего точного теста Фишера. Уровень значимости различий принимали $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Показатель β -АРМ в динамике до аблации определяли у 37 пациентов, через 3 сут после аблации – у 35 пациентов, через 3 мес после аблации – у 17 пациентов, через 12 мес после аблации – у 4 пациентов. Показатель β -АРМ составил, соответственно, 19,7 (12,9; 27,5); 24,1 (15,1; 32,1); 20,3 (9,3; 29,3); 32,5 (20,0; 43,2)%. Наблюдалось небольшое увеличение β -АРМ через 3 сут после аблации по сравнению с β -АРМ до лечения (рис.), однако уровень значимости составил $p = 0,060$.

Через 3 мес значения β -АРМ вернулись к уровню до аблации ($p = 0,758$). Через 12 мес уровень β -АРМ повысился в 1,5 раза по сравнению со значением до лечения, однако из-за небольшой выборки па-

циентов на этой точке различия не показали статистической значимости ($p = 0,465$). При дальнейшем анализе точка 12 мес в силу маленькой выборки не включалась в анализ.

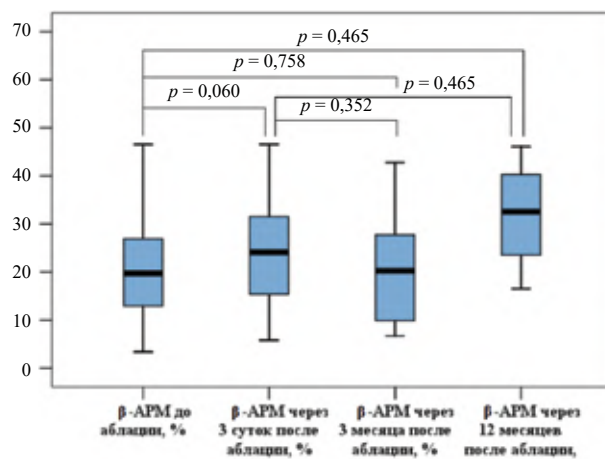


Рисунок. Динамика изменений β -АРМ до и после аблации

В исследуемой выборке была выявлена прямая линейная корреляция между β -АРМ до аблации и КСО ($r = 0,331$; $p = 0,046$), а также индексом сферичности ЛЖ ($r = 0,436$; $p = 0,007$). Тем не менее среди пациентов с ФП отсутствовала значимая линейная зависимость между β -АРМ до аблации и ФВ ЛЖ ($r = -0,169$; $p = 0,316$).

Показатель β -АРМ как до аблации, так и через 3 сут, 3 мес после аблации оказался сопоставимым между группами пациентов с разными формами ФП. Кроме того, β -АРМ значимо не изменялась после аблации по сравнению с точкой до терапии в группах с разными формами ФП. У пациентов с персистирующей и длительно персистирующей ФП по сравнению с пароксизмальной ФП ожидаемо выявлено снижение ФВ ЛЖ и повышение КСО, КДО. Результаты представлены в табл. 2.

Таблица 2

Параметры эхоКГ и β -адренореактивность мембран эритроцитов у пациентов с разными формами фибрилляции предсердий, $Me (Q_1; Q_3)$				
Параметр	Пароксизмальная	Персистирующая	Длительно персистирующая	p
ФВ ЛЖ, %	67 (64; 70)	64 (47; 67)	62 (44; 63)	0,045
КСО, мл	32 (27; 38)	38 (31; 71)	48 (46; 76)	0,007
КДО, мл	96 (86; 108)	112 (96; 127)	126 (121; 131)	0,007
ИС ЛЖ	0,54 (0,52; 0,56)	0,57 (0,52; 0,59)	0,56 (0,56; 0,58)	0,394
В-АРМ до аблации, %	24,1 (14,2; 27,5)	15,1 (11,0; 26,3)	17,1 (16,2; 17,8)	0,476
В-АРМ через 3 сут после аблации, %	24,6 (17,4; 36,6)	16,0 (11,3; 31,5)	21,6 (15,1; 23,3)	0,438
В-АРМ через 3 мес после аблации, %	18,9 (8,5; 26,7)	21,3 (15,1; 40,9)	26,1 (11,9; 40,4)	0,664

Примечание. ИС ЛЖ – индекс сферичности левого желудочка.

В исследуемой выборке дилатация ЛПП выявлена у 5 (20%) из 25 пациентов с пароксизмальной ФП, у 6 (75%) из 8 пациентов с персистирующей ФП, у 4 (80%) из 5 пациентов с длительно персистирующей ФП ($p = 0,003$). Пациенты с дилатацией ЛПП отличались более высокими КСО и КДО, а также индексом сферичности ЛЖ (табл. 3).

Между группами пациентов с дилатацией ЛПП и без нее отсутствовали значимые различия по β -АРМ как до аблации, так и на разных сроках после лечения (см. табл. 3). В группе без дилатации ЛПП выявлено статистически значимое повышение β -АРМ через 3 сут после аблации по сравнению с β -АРМ до лечения ($p = 0,002$), а через 3 мес после аблации β -АРМ вернулась к уровню до лечения ($p = 0,678$). В то же время в группе пациентов с дилатацией ЛПП β -АРМ до и в разные периоды после аблации значимо не менялась.

Таблица 3

Параметры эхоКГ и β -адренореактивность мембран эритроцитов при дилатации левого предсердия, Ме (Q_1 ; Q_3)			
Параметр	Дилатация ЛПП есть	Дилатации ЛПП нет	p
ФВ ЛЖ, %	64 (47; 67)	67 (64; 70)	0,064
КСО, мл	39 (32; 77)	32 (28; 38)	0,024
КДО, мл	118 (97; 140)	98 (86; 112)	0,013
ИС ЛЖ	0,57 (0,55; 0,60)	0,54 (0,52; 0,56)	0,048
В-АРМ до аблации, %	18,7 (15,7; 33,0)	17,2 (12,0; 24,6)	0,171
В-АРМ через 3 сут после аблации, %	20,8 (13,5; 32,1)	24,4 (16,7; 33,8)	0,474
В-АРМ через 3 мес после аблации, %	21,3 (10,9; 34,0)	18,9 (8,8; 25,8)	0,606

Среди всех включенных в исследование пациентов также выявлена дилатация ППП у 5 (20%) пациентов с пароксизмальной ФП, у 4 (50%) человек с персистирующей ФП и у 4 (80%) человек с длительно персистирующей ФП ($p = 0,020$). У пациентов с дилатацией ППП отмечались более низкая ФВ ЛЖ, более высокие КСО, КДО и ИС ЛЖ (табл. 4).

Таблица 4

Параметры эхоКГ и β -адренореактивность мембран эритроцитов при дилатации правого предсердия, Ме (Q_1 ; Q_3)			
Параметр	Дилатация ППП есть	Дилатации ППП нет	p
ФВ ЛЖ, %	62 (46; 66)	67 (64; 70)	0,030
КСО, мл	46 (31; 77)	32 (28; 38)	0,022
КДО, мл	121 (96; 145)	98 (86; 109)	0,018
ИС ЛЖ	0,57 (0,56; 0,60)	0,54 (0,51; 0,56)	0,012
В-АРМ до аблации, %	23,6 (15,9; 36,1)	17,2 (12,0; 24,6)	0,070
В-АРМ через 3 сут после аблации, %	22,9 (14,3; 37,1)	23,8 (15,6; 30,9)	0,945
В-АРМ через 3 мес после аблации, %	22,4 (10,9; 34,0)	19,6 (8,8; 25,8)	0,601

Также у них до аблации β -АРМ была в 1,4 раза выше, чем у пациентов без дилатации до аблации, но различия не достигли статистической значимости ($p = 0,07$). При дилатации ППП значения β -АРМ оставались на одном уровне как до аблации, так и после терапии на разных сроках.

В то же время в группе без дилатации ППП выявлено статистически значимое повышение β -АРМ через 3 сут после аблации по сравнению с β -АРМ до аблации ($p = 0,004$) и возвращение β -АРМ к уровню до аблации через 3 мес ($p = 0,959$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Хорошо известно, что гиперактивация САС является фактором риска нарушений ритма сердца. Повышенные уровни катехоламинов стимулируют β_1 -АР кардиомиоцитов, что приводит к активации аденилатциклазы, повышению содержания внутриклеточного цАМФ и активации протеинкиназы А. Гиперфосфорилирование риадиноновых рецепторов способствует утечке Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума, в результате чего ухудшается сократительная функция сердца и повышается риск возникновения аритмии [8].

Гиперактивация САС приводит и к патологическому ремоделированию β -АР. Происходит разобщение рецептора с G-белками, снижение плотности рецепторов на клеточной мембране вплоть до прекращения синтеза рецепторов, что ведет к прогрессированию сократительной дисфункции миокарда. Повышенная нагрузка на левый желудочек неизбежно приводит к повышению давления и перегрузке предсердий, вызывая их последующую дилатацию [3, 5].

Косвенно оценить функциональное состояние β -АР позволяет β -АРМ. У большинства здоровых лиц этот показатель находится в пределах 2,0–20,0%, что указывает на повышение осмотической резистентности эритроцитов в результате блокирования β -АР адреноблокатором. Повышение β -АРМ является показателем десенситизации рецепторов [4].

В нашей выборке пациентов с ФП β -АРМ до аблации не превышала условную норму. На 3-и сут после аблации наблюдалось слабое повышение значений β -АРМ по сравнению с уровнем до аблации (хотя не был достигнут уровень значимости), что можно расценивать как реакцию САС на хирургическое вмешательство. При этом через 3 мес β -АРМ вернулась к значениям до аблации. Можно предположить, что в целом в исследуемой выборке отсутствует значимая десенситизация β -АР. Тем не менее в исследуемой выборке была выявлена прямая линейная корреля-

ция между β -АРМ до аблации и КСО, а также индексом сферичности ЛЖ. При этом в группе пациентов с длительно персистирующей формой ФП значения КСО превышали пределы референсных значений (>43 мл/м²) [9], что в совокупности с повышением β -АРМ свидетельствует об ухудшении систолической функции левого желудочка.

Показано, что значения β -АРМ значительно превышают границы условной нормы у пациентов с инфарктом миокарда (46,8%), и еще выше оказались значения у пациентов с прогрессирующей сердечной недостаточностью (58,8%) [10]. Однако в случае нарушений ритма сердца более низкие показатели β -АРМ также нельзя считать однозначно благоприятным показателем. Так, β -АРМ меньше 51,26% и ниже у определенных пациентов с ишемической болезнью сердца является независимым предиктором возникновения желудочковой тахикардии [6].

В нашей выборке больных с ФП значения β -АРМ в группах с разными формами ФП оказались сопоставимы как до аблации, так и через 3 сут, 3 мес после аблации. Кроме того, отсутствовали значимые изменения в динамике β -АРМ в каждой из групп пациентов с разными формами ФП.

В то же время пациенты с персистирующей и длительно персистирующей ФП имели сниженную фракцию выброса левого желудочка и более высокие КСО и КДО по сравнению с пароксизмальной ФП, что свидетельствует об ухудшении систолической функции левого желудочка. Кроме того, группа пациентов с пароксизмальной ФП отличалась наименьшей частотой дилатации левого предсердия и дилатации правого предсердия.

Хорошо известно, что дилатация предсердий способна создавать субстрат для электрофизиологического ремоделирования миокарда, которое в совокупности с прогрессирующим структурным ремоделированием формирует основу для возникновения ФП. Наличие данного нарушения ритма, в свою очередь, способствует дальнейшему ремоделированию предсердий [11].

В исследуемой выборке в группах пациентов без дилатации предсердий было выявлено повышение β -АРМ выше условной нормы на 3-и сут после аблации. Это можно объяснить нормальной реакцией САС на стрессовое воздействие. Через 3 мес уровень β -АРМ снова вернулся к уровню до аблации, при этом не превышая границ условной нормы, что позволяет судить о восстановлении функциональной активности β -АР.

Однако в группах пациентов с дилатацией левого/правого предсердия значения β -АРМ оставались

на одном уровне как до аблации, так и после терапии на разных сроках, при этом значения были на верхней границе или выше условной нормы. Согласно принципу «обратной связи», по которому протекает процесс десенситизации, количество рецепторов на мембранах клеток тем меньше, чем выше уровень катехоламинов в крови [4]. Значения β -АРМ у пациентов с дилатацией предсердий могут быть обусловлены повышенной активностью САС и указывать на «защитную» десенситизацию, поддерживающую сократительный резерв миокарда в условиях его структурных изменений.

Таким образом, оценка функционирования β 1-АР и активности САС имеет большое значение для прогнозирования тяжести течения сердечно-сосудистых заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, более высокие значения β -АРМ до аблации прямо коррелировали с более высокими значениями КСО и индекса сферичности ЛЖ, что свидетельствует об ухудшении систолической функции левого желудочка. Однако корреляция между β -АРМ до аблации и ФВ ЛЖ отсутствовала. Пациенты с разными формами ФП имели сопоставимый уровень β -АРМ. У пациентов с ФП без дилатации левого/правого предсердия выявлено повышение β -АРМ через 3 сут после проведения аблации по сравнению с уровнем β -АРМ до лечения и снижение напряженности САС через 3 мес. При наличии дилатации левого/правого предсердия у пациентов с ФП динамика в β -АРМ отсутствовала.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Murakoshi N., Aonuma K. Epidemiology of arrhythmias and sudden cardiac death in Asia. *Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society*. 2013;77 (10):2419–2431. DOI: 10.1253/circj.cj-13-1129.
2. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., Arbelo E., Bax J.J., Blomström-Lundqvist C. et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the EACTS: The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the ESC Developed with the special contribution of the EHRA of the ESC. *Eur. Heart J.* 2021;42(5):373–498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
3. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Воробьева О.В. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение. М.: Медицинское информационное агентство, 2010:640.
4. Стрюк Р.И., Длусская И.Г. Адренореактивность и сердечно-сосудистая система. М.: Медицина, 2003:160.
5. Grandi E., Ripplinger C.M. Antiarrhythmic mechanisms of beta blocker therapy. *Pharmacol. Res.* 2019;146:104274. DOI: 10.1016/j.phrs.2019.104274.
6. Atabekov T.A., Batalov R.E., Rebrova T.Y., Krivolapov S.N., Muslimova E.F., Khlynin M.S. et al. Ventricular tachycar-

- dia incidence and erythrocyte membranes β -adrenoreactivity in patients with implanted cardioverter-defibrillator. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2022;45(4):452–460. DOI: 10.1111/pace.14479.
7. Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю., Голицын С.П., Голухова Е.З., Горев М.В. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(7):190–260. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4594.
 8. Dridi H., Kushnir A., Zalk R., Yuan Q., Melville Z., Marks A.R. Intracellularcalcium leak in heart failure and atrial fibrillation: a unifying mechanism and therapeutic target. *Nat. Rev. Cardiol.* 2020;17(11):732–747. DOI: 10.1038/s41569-020-0394-8.
 9. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграббекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):311–374. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083.
 10. Гарганеева А.А., Александренко В.А., Кужелева Е.А., Реброва Т.Ю. Бета-адренореактивность эритроцитов и прогрессирование хронической сердечной недостаточности у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(1):20–25. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-1-3407.
 11. Nagarakanti R., Ezekowitz M. Diastolic dysfunction and atrial fibrillation. *J. Interv. Card. Electrophysiol.* 2008;22(2): 111–118. DOI: 10.1007/s10840-008-9203-8.

Вклад авторов

Муслимова Э.Ф. – анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания. Попова В.О. – анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи. Реброва Т.Ю. – анализ данных. Арчаков Е.А. – анализ данных, проверка критически важного интеллектуального содержания. Баталов Р.Е., Афанасьев С.А. – разработка концепции и дизайна исследования, окончательное утверждение для публикации рукописи.

Информация об авторах

Муслимова Эльвира Фаритовна – канд. мед. наук, науч. сотрудник, лаборатория молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, muslimovef@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7361-2161>

Попова Валерия Олеговна – студент, медико-биологический факультет, СибГМУ, г. Томск, popovalerie@yandex.ru

Реброва Татьяна Юрьевна – канд. мед. наук, науч. сотрудник, лаборатория молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, rebrova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3667-9599>

Арчаков Евгений Александрович – канд. мед. наук, науч. сотрудник, лаборатория высоких технологий, диагностики и лечения нарушений ритма сердца, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, aea_cardio@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2530-361X>

Баталов Роман Ефимович – д-р мед. наук, руководитель лаборатории высоких технологий диагностики и лечения нарушений ритма сердца, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, romancer@cardio-tomsk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1415-3932>

Афанасьев Сергей Александрович – д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, tursky@cardio-tomsk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6066-3998>

(✉) **Муслимова Эльвира Фаритовна**, muslimovef@yandex.ru

Поступила в редакцию 23.12.2022;
одобрена после рецензирования 20.01.2023;
принята к публикации 16.02.2023

УДК 616.891.6-036.2:159.937.019.4]-053.81(470+571)
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-3-68-73>



Распространенность симптомов генерализованного тревожного расстройства и их связь с поведенческими установками и восприятием будущего страны у российской молодежи

Пешковская А.Г.^{1,2}, Галкин С.А.^{1,2}, Ларионова А.В.¹, Корнетов А.Н.³

¹ Национальный исследовательский Томский государственный университет (НИ ТГУ)
Россия, 634050, Томск, пр. Ленина, 36

² Научно-исследовательский институт (НИИ) психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук
Россия, 634014, Томск, ул. Алеутская, 4

³ Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, Томск, Московский тракт, 2

РЕЗЮМЕ

Цель: изучить распространенность симптомов генерализованного тревожного расстройства среди российской молодежи в современных реалиях и определить их связь с поведенческими установками и восприятием будущего.

Материалы и методы. Исследование, участие в котором приняли 1 300 человек в возрасте 16–25 лет, проводилось в октябре 2022 г. в онлайн-формате посредством заполнения электронных форм анкеты и скрининг-опросника уровня выраженности симптомов тревоги ГТР-7 (GAD-7).

Результаты. Согласно скрининг-опроснику, симптомы генерализованного тревожного расстройства были выявлены у 25,5% участников исследования. Молодые лица с риском генерализованного тревожного расстройства статистически значимо чаще воспринимали образ будущего страны резко негативно ($p = 0,002$). Кроме того, наибольшее число сообщивших о желании покинуть страну (38,6%) было зафиксировано среди молодых людей с риском генерализованного тревожного расстройства. Авторы подчеркивают, что результаты следует интерпретировать с привязкой к временному периоду сбора данных.

Заключение. Симптомы генерализованного тревожного расстройства ассоциированы с негативной оценкой будущего среди молодежи, что свидетельствует о необходимости первичной психологической профилактики в этой возрастной группе.

Ключевые слова: тревога, молодежь, восприятие будущего, скрининг, генерализованное тревожное расстройство

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

Источник финансирования. Результаты получены в рамках выполнения государственного задания Минобрнауки России, проект №FSWM-2022-0006.

Соответствие принципам этики. Все респонденты дали информированное согласие на участие в исследовании и публикацию данных в анонимном и обобщенном виде. Исследование одобрено этическим комитетом НИ ТГУ (протокол № 291 от 19.09.2022).

Для цитирования: Пешковская А.Г., Галкин С.А., Ларионова А.В., Корнетов А.Н. Распространенность симптомов генерализованного тревожного расстройства и их связь с поведенческими установками и восприятием будущего страны у российской молодежи. *Бюллетень сибирской медицины*. 2023;22(3):68–73. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-3-68-73>.

Prevalence of generalized anxiety disorder symptoms and their associations with behavioral attitudes and perception of the future in the Russian youth

Peshkovskaya A.G.^{1,2}, Galkin S.A.^{1,2}, Larionova A.V.¹, Kornetov A.N.³

¹ National Research Tomsk State University
36, Lenina Av., Tomsk, 634050, Russian Federation

² Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMC) of the Russian Academy of Sciences
4, Aleutskaya Str., Tomsk, 634014, Russian Federation

³ Siberian State Medical University
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To investigate the prevalence of generalized anxiety disorder symptoms and their associations with behavioral attitudes and perception of the future among the Russian youth.

Materials and methods. The study involved 1,300 people aged 16–25 years and was conducted online in October 2022 using online questionnaires, which included the GAD-7 screening questionnaire on the severity of anxiety symptoms.

Results. According to the questionnaire, 25.5% of young people who participated in the study reported medium to high intensity of anxiety symptoms. These respondents were significantly more likely to perceive the country's future negatively ($p = 0.002$). In addition, the largest proportion of people who reported a motive to leave the country (38.6%) was registered among young people who were at risk of generalized anxiety disorder. The authors emphasize that the study results should be interpreted in relation to the time period of data collection.

Conclusion. The study showed that generalized anxiety disorder symptoms negatively affected the perception of the future among young people and highlighted the need for primary psychological prevention in this age group.

Keywords: anxiety, youth, perceived future, screening, generalized anxiety disorder

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 of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Project No. FSWM-2022-0006.

Conformity with the principles of ethics. All respondents signed an informed consent to participation in the study and publication of the anonymized and generalized data. The study was approved by the Ethics Committee at Tomsk State University (Protocol No. 291 of 19.09.2022).

For citation: Peshkovskaya A.G., Galkin S.A., Larionova A.V., Kornetov A.N. Prevalence of generalized anxiety disorder symptoms and their associations with behavioral attitudes and perception of the future in the Russian youth. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2023;22(3):68–73. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-3-68-73>.

ВВЕДЕНИЕ

Здоровье и психологическое благополучие российской молодежи, во многом являющейся субъектом общественных перемен, имеет ключевое значение в современных реалиях развития нашей страны.

Пандемия COVID-19, последствия которой для психического здоровья молодого трудоспособного населения будут наблюдаться еще длительное время [1, 2], нарастание международной напряженности, которая оказывает дополнительное влияние на эмоциональное состояние, социальную адаптацию,

психическое здоровье и ощущения неопределенности будущего, – все это значительно повышает риск развития многих психических расстройств, особенно тревожных расстройств [3]. Симптомы тревожно-фобических расстройств являются одними из наиболее распространенных эмоциональных нарушений у молодых людей и регистрируются у них чаще, чем среди населения более старшего возраста [4, 5]. В многочисленных исследованиях показано, что симптомы генерализованного тревожного расстройства оказывают влияние на когнитивные функции, способствуя принятию решений под влиянием эмоций, а также усиливают поведение, характеризующееся стратегией избегания [6–10]. В частности, это отмечено и на клинических выборках, например в исследовании Е.М. Mueller и соавт., участниками которого были пациенты с генерализованным тревожным расстройством [11]. Результаты психологических исследований, рассматривающих тревогу как эмоцию, ориентированную на будущее [12] и включающую беспокойство по поводу того, что может произойти, а также ожидание будущей угрозы [13, 14], подчеркивают роль тревоги в формировании негативных оценок собственного будущего и негативного восприятия будущего в целом [15].

Цель настоящего исследования – изучить распространенность симптомов генерализованного тревожного расстройства среди российской молодежи в современных реалиях и определить их связь с поведенческими установками и восприятием будущего.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено с соблюдением всех принципов Хельсинкской декларации, одобрено этическим комитетом Томского государственного университета и являлось полностью анонимным. Сбор данных осуществлялся в формате онлайн-опроса в октябре 2022 г. посредством распространения ссылок на электронную форму с вопросами для респондента. Структура опросной формы состояла из трех блоков вопросов: 1) социально-демографический (пол, возраст, профиль образования, учебное заведение); 2) скрининг-опросник ГТР-7 (GAD-7) для диагностики симптомов тревоги и риска генерализованного тревожного расстройства [16, 17]; 3) вопросы, уточняющие восприятие респондентом будущего России: характер ожидаемых изменений в стране в течение ближайших 5 лет и их оценка по пятибалльной шкале Лайкерта, а также поведенческие установки (миграционный аспект, в том числе желание и готовность к эмиграции).

Все респонденты дали информированное согласие на участие в исследовании и публикацию данных

в анонимном и обобщенном виде. Реализация исследования осуществлялась с соблюдением всех российских и международных регламентов о научных исследованиях с участием людей и в соответствии с Федеральным законом от 27.07.2006 № 152-ФЗ «О персональных данных».

Всего в исследовании приняли участие 1 300 человек в возрасте 16–25 лет (18 [17; 19] лет), из них 700 женщин (53,8% выборки) и 600 мужчин (46,2%). Все участники являлись студентами высших и средних профессиональных учебных заведений г. Томска и Томской области по следующему профилю образования: естественные науки – 319 (24,5%) человек, общественно-гуманитарные науки – 350 (27%) человек, технические науки – 630 (48,5%) человек.

Обработка данных производилась с помощью пакета Statistica 12.0 for Windows (StatSoft). Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха $Me [Q_1; Q_3]$, а также в абсолютных и относительных единицах (%). Проверка согласия с законом нормального распределения проводилась с помощью критерия Шапиро – Уилка. Полученные данные не подчинялись закону нормального распределения. Для выявления значимости различий показателей между группами использовался критерий Пирсона (критерий χ^2) и U -критерий Манна – Уитни. Оценка корреляций между исследуемыми параметрами осуществлялась с использованием критерия ранговой корреляции r_s Спирмена. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

С целью оценить распространенность и уровень выраженности симптомов тревоги и генерализованного тревожного расстройства у молодежи были проанализированы данные 1 300 участников исследования по скрининг-опроснику ГТР-7. Результаты анализа позволили распределить всех респондентов на две группы в соответствии с существующими клиническими рекомендациями [16, 17]: группа 1 – минимально (0–4 балла) или умеренно (5–9 баллов) выраженные симптомы тревоги ($n = 969$ (74,5%)) и группа 2 – средний (10–14 баллов) или высокий (15–21 баллов) уровень выраженности симптомов тревожного расстройства – риск генерализованного тревожного расстройства ($n = 331$ (25,5%)) (рис. 1). Отметим, что полученные группы были сопоставимы по полу ($p = 0,116$) и возрасту ($p = 0,418$).

Далее был проведен анализ ответов респондентов на вопросы, уточняющие восприятие будущего России и миграционное поведение, в том числе желание и готовность к эмиграции, с учетом установленного ранее уровня выраженности симптомов тревоги.

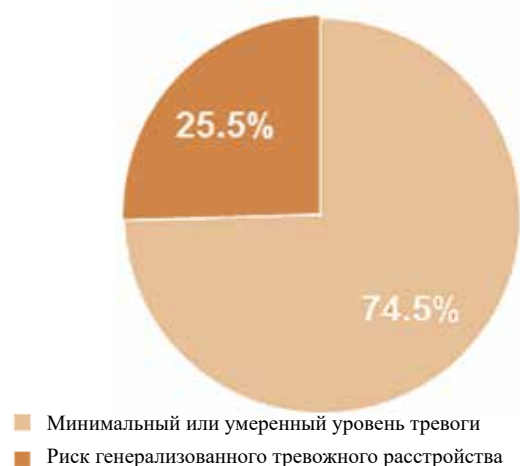


Рис. 1. Результаты скрининга симптомов генерализованного тревожного расстройства по ГТР-7 (GAD-7) у молодых лиц

Среди молодых людей доля респондентов с резко негативным восприятием будущего страны оказалась относительно низкой и варьировала от 6,1 до 10,6% в группах с разным уровнем выраженности симптомов тревоги. Тем не менее с помощью критерия Пирсона были выявлены статистически значимые различия

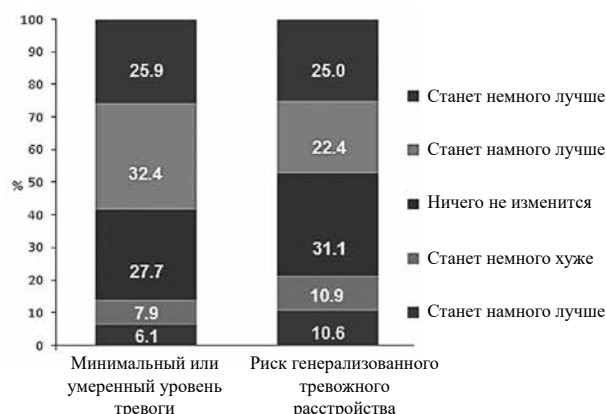


Рис. 2. Симптомы генерализованного тревожного расстройства и восприятие будущего страны у российской молодежи

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты нашего исследования показали, что у четверти (25,5%) опрошенных молодых лиц отмечаются признаки высокого риска формирования генерализованного тревожного расстройства. Этот показатель превышает среднестатистические данные [6, 18, 19], что указывает на устойчивое влияние текущей информационной и общественно-политической обстановки на психологическое благополучие молодых лиц. Однако наличие симптомов генерализованного тревожного расстройства среди относительно большого числа молодых людей требует внимания со

между группами по «тональности» восприятия будущего ($p = 0,002$). Более того, «пессимизм» в восприятии молодежью будущего обнаружил значимую положительную корреляционную связь с выраженностью симптомов тревоги ($r_s = 0,372$; $p < 0,001$). Таким образом, молодые лица с установленным по опроснику ГТР-7 в рамках скрининг-исследования риском генерализованного тревожного расстройства достоверно чаще воспринимали образ будущего страны негативно (рис. 2).

Аналогичный анализ был проведен в отношении данных о намерении молодежи эмигрировать при наличии такой возможности. Больше всего сообщивших о желании покинуть страну (38,6%) зафиксировано среди молодых людей с риском генерализованного тревожного расстройства (рис. 3). Здесь мы наблюдали похожую тенденцию – молодые лица с риском генерализованного тревожного расстройства статистически значимо чаще сообщали о желании покинуть страну ($p < 0,001$). Уровень выраженности симптомов тревоги также обнаружил положительную связь с желанием эмигрировать ($r_s = 0,418$; $p < 0,001$) (рис. 3).

Если бы у Вас была возможность переехать из России, Вы бы это сделали?

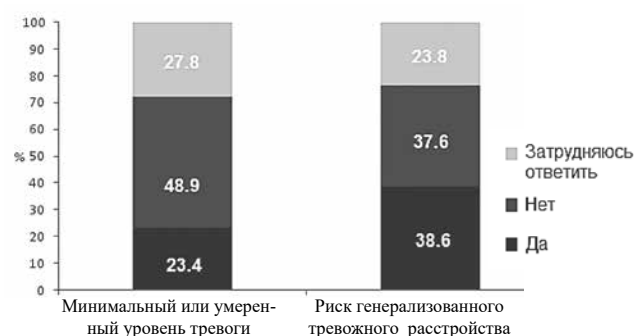


Рис. 3. Симптомы генерализованного тревожного расстройства и миграционные намерения у российской молодежи

стороны психологических служб организаций среднего профессионального и высшего образования, а также служб психосоциальной поддержки населения, поскольку выявленные показатели свидетельствуют об уязвимости данного процента молодежи и высоком риске психологического неблагополучия, снижении социальной адаптации и формировании нарушений психического здоровья. Отдельно стоит упомянуть, что, согласно мнению большинства клиницистов, остающееся без внимания тревожное расстройство в подростковом и молодом взрослом возрасте часто в дальнейшем перерастает в депрессию [18, 19].

Кроме того, установленный у части молодых людей риск формирования генерализованного тревожного расстройства был ассоциирован с тенденцией негативного восприятия будущего. Полученные данные согласуются с результатами ряда других исследований [20, 21]. Так, например, в исследовании И.А. Ральниковой [20] было обнаружено, что уровень тревоги влияет на восприятие «структуры» будущего: чем выше уровень тревоги, тем ниже показатели «структуры» будущего и выше его неопределенность. Относительно схожих по тематике опросов, в сравнении с данными «Левада-Центра»* в 2018 [22], 2019 [23] и 2020 [24] г., мы наблюдаем незначительное снижение позитивных ожиданий респондентов и увеличение доли молодых лиц, желающих эмигрировать. Тем не менее мы подчеркиваем, что результаты следует интерпретировать с привязкой к временному периоду сбора данных.

В целом симптомы тревоги, в том числе высокого уровня выраженности, связанные с риском формирования генерализованного тревожного расстройства, среди молодежи представляют собой значительную социально-экономическую и медицинскую проблему. Наличие генерализованного тревожного расстройства часто приводит к нарушениям в социальной и профессиональной деятельности и не позволяет поддерживать полноценный образ жизни, что особенно важно для трудоспособных молодых лиц. Тем не менее, несмотря на всю значимость этого расстройства для общественного здравоохранения, подавляющее большинство тревожных расстройств остается не диагностированными, даже в экономически развитых странах [25]. Особую роль играет профилактика тревожных расстройств, осуществляемая в том числе с помощью психологических инструментов, полученных в процессе работы с психологом и психотерапевтом. С учетом возрастного аспекта распространенности симптомов рассматриваемой патологии стоит отдельно упомянуть о работе педагога-психолога в учебных учреждениях, которая заключается в создании благоприятного психологического климата, формировании условий, стимулирующих личностный и профессиональный рост, обеспечении психологической защищенности студентов, преподавателей и сотрудников, поддержке и укреплении их психического здоровья.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование показало, что высокий уровень выраженности симптомов тревоги, связанный с риском формирования генерализованного тревожного

расстройства, ассоциирован с особенностями субъективной картины будущего у российской молодежи. Полученные научные результаты могут быть использованы в целях оказания психологической помощи молодым людям, подверженным переживанию тревоги, в конструировании целостного представления о модели будущего, проектировании жизненных перспектив, а также помощи в переживании кризисных периодов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Peshkovskaya A. Letter to the editor: Other Consequences. COVID-19 and underestimated public health crisis. *Journal of Psychiatric Research*. 2021;144:320–322. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2021.10.038.
2. Cai H., Chow I.H.I., Lei S.-M., Lok, G.K.I., Su Z., Cheung T. et al. Inter-relationships of depressive and anxiety symptoms with suicidality among adolescents: A network perspective. *Journal of Affective Disorders*. 2023;324:480–488. DOI: 10.1016/j.jad.2022.12.093.
3. Воеводин И.В., Пешковская А.Г., Галкин С.А., Белокрылов И.И. Социальная адаптация и психическое здоровье студентов-мигрантов в Сибири. *Социологические исследования*. 2020;11:157–161. DOI: 10.31857/S013216250010306-9.
4. Calling S., Midlöv P., Johansson S., Sundquist K., Sundquist J. Longitudinal trends in self-reported anxiety. Effects of age and birth cohort during 25 years. *BMC Psychiatry*. 2017;17:3. DOI: 10.1186/s12888-017-1277-3.
5. Bayram N., Bilgel N. The prevalence and socio-demographic correlations of depression, anxiety and stress among a group of university students. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 2008;43:667–672. DOI: 10.1007/s00127-008-0345-x.
6. Булдакова А.А., Жилина И.П., Стуков А.И., Котельников М.В. Генерализованное тревожное расстройство: современные аспекты клиники и лечения. *Международный студенческий научный вестник*. 2021;6:34.
7. Скобликова Е.О. Гибкость познавательной способности и угнетение реакции у пациентов с обсессивно-компульсивным и генерализованным тревожным расстройствами. *Региональный вестник*. 2020;7:74–75.
8. Miu A.C., Heilman R.M., Houser D. Anxiety impairs decision-making: psychophysiological evidence from an Iowa Gambling Task. *Biol. Psychol.* 2008;77:353–358. DOI: 10.1016/j.biopsycho.2007.11.010.
9. Peshkovskaya A., Myagkov M. Eye gaze patterns of decision process in prosocial behavior. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 2020;14:525087. DOI: 10.3389/fnbeh.2020.525087.
10. Grassi G., Pallanti S., Righi L., Figee M., Mantione M., Denys D. Think twice: impulsivity and decision making in obsessive-compulsive disorder. *J. Behav. Addict.* 2015;4:263–272. DOI: 10.1556/2006.4.2015.039.
11. Mueller E.M., Nguyen J., Ray W.J., Borkovec T.D. Future-oriented decision-making in generalized anxiety disorder is evident across different versions of the Iowa Gambling

- Task. *J. Behav. Ther. Exp. Psychiatry*. 2010;41:165–171. DOI: 10.1016/j.jbtep.2009.12.002.
12. Adshead G. The time of our lives: Psychological disorders, time perception and the practice of mindfulness. *European Journal of Psychotherapy & Counselling*. 2013;2:139–150. DOI: 10.1080/13642537.2013.795337
 13. MacLeod A.K., Byrne A. Anxiety, depression, and the anticipation of future positive and negative experiences. *J. Abnorm. Psychol.* 1996;2:286–289. DOI: 10.1037//0021-843x.105.2.286.
 14. Peshkovskaya A., Babkina T., Myagkov M. In-Group Cooperation and Gender: Evidence from an Interdisciplinary Study. In: Kaz M., Ilina T., Medvedev G. (eds.). *Global economics and management: transition to economy 4.0*. Springer, Cham, 2019. DOI: 10.1007/978-3-030-26284-6_17
 15. Brosch T., Scherer K.R., Grandjean D., Sander D. The impact of emotion on perception, attention, memory, and decision-making. *Swiss Med. Wkly.* 2013;143:w13786. DOI: 10.4414/smw.2013.13786.
 16. Spitzer R.L., Kroenke K., Williams J.B., Löwe B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Arch. Intern. Med.* 2006;10:1092–1097. DOI: 10.1001/archinte.166.10.1092.
 17. Опросник ГТР-7 (GAD-7) и рекомендации WFSBP по терапии генерализованного тревожного расстройства. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2013;2:71.
 18. Galkin S.A., Peshkovskaya A.G., Simutkin G.G., Vasil'e-va S.N., Roshchina O.V., Ivanova S.A. et al. Impairments to the functions of spatial working memory in mild depression and their neurophysiological correlates. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2020;50(7):825–829. DOI: 10.1007/s11055-020-00973-4.
 19. Куанова Л.Б. Тревожные расстройства в клинической практике – современный взгляд на проблему терапии. *Медицина (Алматы)*. 2020;56:63–70.
 20. Ральникова И.А., Шамардина М.В. Социальная тревога как фактор становления субъективной картины жизненного пути в период нормативного кризиса юности. *Психолог*. 2020;2:15–31. DOI: 10.25136/2409-8701.2020.2.32602.
 21. Пантелеева В.В., Куприянов С.Н. Взаимосвязь временной перспективы с уровнем личностной и ситуативной тревожности личности. *Научный вектор Балкан*. 2019;1(3):63–65.
 22. Представления о будущем у молодежи крупных городов в России, Украине и Беларуси. URL: <http://zukunftsbild.nemtsofund.org/2018/survey-ru/>
 23. Образ будущего глазами молодежи: неравенство и мобильность. URL: <http://zukunftsbild.nemtsofund.org/2019/>
 24. Ожидания от будущего: взгляды оптимистов и пессимистов. URL: <https://www.levada.ru/2020/11/24/ozhidaniya-ot-budushhego-vzglyady-optimistov-i-pessimistov/>
 25. Васильева А.В., Зинченко Ю.П., Исаева Е.Р., Караваева Т.А., Конорева А.Е., Мизинова Е.Б. и др. Генерализованное тревожное расстройство: Клинические рекомендации. Взрослые. Электронное издание. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2021:101.

Вклад авторов

Концепция исследования: Пешковская А.Г. Методология: Пешковская А.Г., Ларионова А.В. Реализация исследования: Ларионова А.В. Анализ данных: Галкин С.А. Написание статьи и подготовка оригинального текста рукописи: Галкин С.А., Пешковская А.Г. Редактирование текста: Пешковская А.Г., Корнетов А.Н. Руководство исследованием: Ларионова А.В., Пешковская А.Г.

Информация об авторах

Пешковская Анастасия Григорьевна – директор Центра нейронаук, НИ ТГУ; мл. науч. сотрудник, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск, peshkovskaya@data.tsu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3951-395X>

Галкин Станислав Алексеевич – канд. мед. наук, мл. науч. сотрудник, Центр нейронаук, НИ ТГУ; мл. науч. сотрудник, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск, s01091994@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7709-3917>

Ларионова Анастасия Вячеславовна – канд. псих. наук, науч. сотрудник, Центр нейронаук, НИ ТГУ, г. Томск, anpravlar@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8523-2913>

Корнетов Александр Николаевич – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой фундаментальной психологии и поведенческой медицины, СибГМУ, г. Томск, alkornetov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2342-7504>

(✉) Галкин Станислав Алексеевич, s01091994@yandex.ru

Поступила в редакцию 30.12.2022;
одобрена после рецензирования 17.01.2023;
принята к публикации 16.02.2023

УДК 616.12-008.331.1:617.55-056.257
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-3-74-79>



Уровень метаболических гормонов у молодых людей с артериальной гипертензией на фоне абдоминального ожирения

Полонская Я.В., Каштанова Е.В., Стахнёва Е.М., Шрамко В.С., Садовский Е.В.,
Ледовских С.Р., Щербакова Л.В., Гарбузова Е.В., Худякова А.Д., Рагино Ю.И.

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр 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: исследовать уровень гормонов метаболизма у молодых людей с артериальной гипертензией (АГ) на фоне абдоминального ожирения (АО).

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 498 человек, которые вошли в две группы. Основная группа – 250 человек с АГ, из них 159 с АО, среднее систолическое давление (СД) – $141,9 \pm 13,9$ мм рт. ст., диастолическое давление (ДД) – $95,6 \pm 7,5$ мм рт. ст. Группа контроля – 248 человек, сопоставимых с основной группой по полу и возрасту, с АО – 104 человека, средний уровень СД и ДД – $118,5 \pm 9,8$ и $77,8 \pm 7,4$ мм рт. ст. соответственно. Методом мультиплексного анализа определяли уровень амилина, С-пептида, грелина, глюкозо-зависимого инсулиотропного полипептида (ГИП), глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), глюкагона, инсулина, панкреатического полипептида (ППП), пептида YY. Уровень глюкозы определяли энзиматическим методом. Статистическая обработка результатов проводилась в программе SPSS 13.0.

Результаты. У пациентов с АГ отмечены более высокий уровень амилина, С-пептида, глюкозы и более низкий уровень пептида YY. Достоверной разницы между основной и контрольной группой по остальным изучаемым показателям не выявлено. В основной группе с АО были связаны показатели С-пептида, ГПП-1, глюкагона, инсулина. В контрольной группе была показана связь АО с уровнем С-пептида, инсулина и глюкозы. Относительный шанс наличия АГ у людей в возрасте до 45 лет был связан со снижением уровня пептида YY, с повышением уровня амилина и увеличением окружности талии.

Заключение. Из изученных нами гормонов метаболизма повышенный уровень амилина и сниженный показатель пептида YY могут служить в качестве потенциальных биомаркеров, указывающих на высокую вероятность развития АГ у людей до 45 лет. Абдоминальное ожирение является фактором, который способствует развитию АГ в молодом возрасте.

Ключевые слова: абдоминальное ожирение, маркеры метаболизма, артериальная гипертензия

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

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению» (рег. № 122031700094-5) и в рамках гранта РНФ № 21-15-00022, в работе использованы материалы биобанка НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН.

Соответствие принципам этики. Все участники исследования подписали информированное согласие. Исследование одобрено этическим комитетом НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (протокол № 167 от 26.11.2019).

✉ Полонская Яна Владимировна, yana-polonskaya@yandex.ru

Для цитирования: Полонская Я.В., Каштанова Е.В., Стахнёва Е.М., Шрамко В.С., Садовский Е.В., Ледовских С.Р., Щербаклова Л.В., Гарбузова Е.В., Худякова А.Д., Рагино Ю.И. Уровень метаболических гормонов у молодых людей с артериальной гипертензией на фоне абдоминального ожирения. *Бюллетень сибирской медицины*. 2023;22(3):74–79. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-3-74-79>.

The level of metabolic hormones in young people with arterial hypertension against the background of abdominal obesity

Polonskaya Ya.V., Kashtanova E.V., Stakhneva E.M., Shramko V.S., Sadovski E.V., Ledovskikh S.R., Shcherbakova L.V., Garbuzova E.V., Khudyakova A.D., Ragino Yu.I.

*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 level of metabolic hormones in young people with arterial hypertension (AH) against the background of abdominal obesity (AO).

Materials and methods. The study included 498 people who were divided into two groups. The experimental group encompassed 250 people with AH, of which – 159 people had AO, the average systolic pressure – 141.9 ± 13.9 mm Hg, diastolic pressure – 95.6 ± 7.5 mm Hg. The control group included 248 people comparable to the experimental group by gender and age, of whom 104 people had AO, the average systolic pressure – 118.5 ± 9.8 mm Hg, diastolic pressure – 77.8 ± 7.4 mm Hg. The levels of amylin, C-peptide, ghrelin, glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP), glucagon-like peptide-1 (GLP-1), glucagon, insulin, pancreatic polypeptide (PP), and peptide YY (PYY) were determined by the multiplex analysis. The level of glucose was determined by the enzymatic method. Statistical processing of the results was carried out using the SPSS 13.0 software.

Results. Patients with AH had higher levels of amylin, C-peptide, and glucose and lower levels of PYY. There was no significant difference between the experimental group and the control group for the rest of the studied parameters. In the experimental group, the C-peptide, GLP-1, glucagon, and insulin levels were associated with AO. In the control group, the association of AO with the levels of C-peptide, insulin, and glucose was shown. The odds of AH in people under the age of 45 years were associated with a decrease in the level of PYY, a rise in the amylin levels, and an increase in waist circumference.

Conclusion. Of the studied metabolic hormones, an increased level of amylin and reduced PYY can serve as potential biomarkers indicating high odds of developing AH in people under 45 years of age. AO is a factor that contributes to the development of AH at a young age.

Keywords: abdominal obesity, metabolic markers, arterial hypertension

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 “Epidemiological monitoring of the population health and study of the molecular genetic and molecular biological mechanisms underlying the development of common diseases in Siberia to improve approaches to their diagnosis, prevention, and treatment” (registration number 122031700094-5) and within the Russian Science Foundation grant No. 21-15-00022. The authors used materials and biobanks of the Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences.

Conformity with the principles of ethics. All study participants signed an informed consent. The study was approved by the Ethics Committee at the Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Protocol No. 167 of 26.11.2019).

For citation: Polonskaya Ya.V., Kashtanova E.V., Stakhneva E.M., Shramko V.S., Sadovski E.V., Ledovskikh S.R., Shcherbakova L.V., Garbuzova E.V., Khudyakova A.D., Ragino Yu.I. The level of metabolic hormones in young people with arterial hypertension against the background of abdominal obesity. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2023;22(3):74–79. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-3-74-79>.

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность артериальной гипертензии (АГ), которая является ведущим фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) среди взрослого населения, достигает 45% [1, 2]. Все чаще в популяции, в том числе и у молодых людей, встречается такой фактор, вызывающий повышение АГ, как ожирение, прежде всего абдоминальное (АО) [3, 4]. Как АО, так и АГ способствуют ССЗ, а сочетание АО и АГ ассоциируется с еще более высоким риском и утяжелением течения АГ. Одними из основных причин развития АГ при ожирении являются гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, дисбаланс гастроинтестинальных гормонов, таких как грелин, амелин, полипептид YY, глюкагоноподобный пептид-1 и другие, но патогенез АГ у людей с ожирением и без ожирения может отличаться. Несмотря на имеющиеся достижения в понимании патогенетических механизмов формирования АГ и ожирения, еще не все процессы, которые лежат в основе коморбидности ожирения и артериальной гипертензии, изучены, особенно в молодом возрасте. Поэтому целью нашей работы являлось определение уровня метаболических гормонов у молодых людей с артериальной гипертензией и абдоминальным ожирением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено на основе выборки из популяционного скрининга молодых жителей (возраст 25–44 года) г. Новосибирска в НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН с 2013 по 2016 г. Из базы данных Территориального фонда обязательного медицинского страхования с помощью генератора случайных чисел было отобрано 3 000 человек мужского и женского пола в возрасте 25–44 года. Откликну-

лись на приглашение и приняли участие в скрининге 1 512 человек, которые заполнили анкеты и дали информированное согласие на участие в исследовании, прошли антропометрические и инструментальные исследования, а также предоставили биологический материал.

В основную группу для нашего исследования мы отобрали всех лиц с впервые выявленной АГ с систолическим давлением (СД) больше 140 мм рт. ст. и (или) диастолическим давлением (ДД) больше 90 мм рт. ст., согласно клиническим рекомендациям «Артериальная гипертензия у взрослых», утвержденным Минздравом России в 2020 г. [5]. Критерием исключения был указанный в анкете сахарный диабет или уровень глюкозы в плазме натощак больше 7 ммоль/л [6]. Абдоминальное ожирение регистрировали при окружности талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин [7]. В контрольную группу случайным образом были отобраны пациенты без гипертензии, сопоставимые по полу и возрасту. Характеристика исследуемых групп представлена на рисунке.

Кровь для биохимического исследования у всех пациентов брали утром натощак из локтевой вены не ранее, чем через 12 ч после последнего приема пищи. Определение уровня амилина, С-пептида, грелина, глюкагонозависимого инсулиноотропного полипептида (ГИП), глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), глюкагона, инсулина, панкреатического полипептида (ППП), пептида YY проводили методом мультиплексного анализа с использованием набора Human Metabolic Hormone V3 (EMD Millipore Corporation, Германия) на проточном цитометре Luminex 20 MAGPIX. Глюкозу определяли энзиматическим методом с использованием набор реагентов Thermo Fisher (Финляндия) на биохимическом анализаторе Konelab Prime 30i (Финляндия).

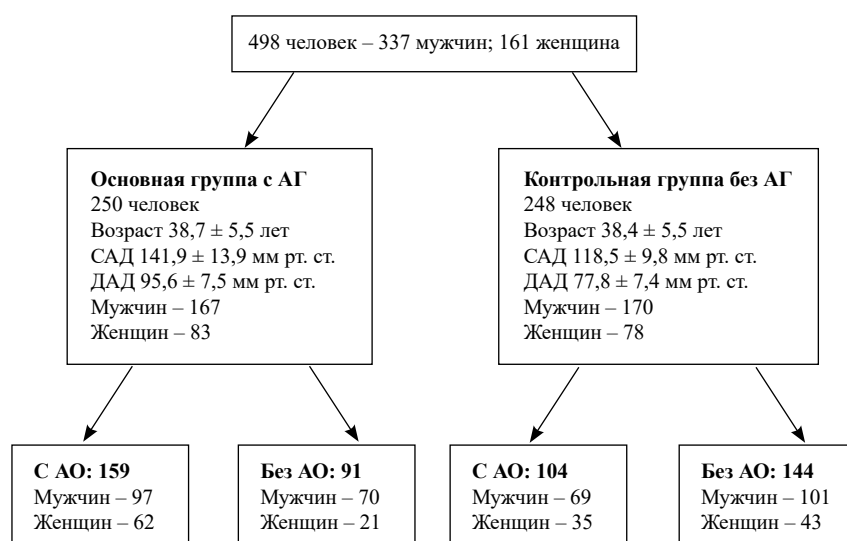


Рисунок. Характеристика исследуемых групп

Статистическую обработку результатов проводили в программе SPSS 13.0. Проверка на нормальность распределения проводилась методом Колмогорова – Смирнова. Анамнестические данные в тексте представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения $M \pm SD$. Ненормально распределенные количественные признаки представлены в виде медианы и интерквартильного размаха $Me [Q_{25\%}; Q_{75\%}]$. Нормальный уровень распределения был только у двух из изученных нами биохимических показателей, они также представлены в виде $Me [Q_{25\%}; Q_{75\%}]$. Группы сравнивались непараметрическим критерием Манна – Уитни. Корреляционный анализ проводился с использованием рангового коэффициента r Спирмена. Для выявления ассоциативных связей наличия или отсутствия артериальной гипертензии с изучаемыми показателями был проведен многофакторный логистический регрессионный анализ. Статистическую значимость принимали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У молодых пациентов с наличием АГ мы выявили дисбаланс маркеров метаболизма по сравнению со здоровыми ровесниками, на фоне АО эти сдвиги наиболее выражены (таблица).

Уровень амилина, многофункционального пептидного гормона, который вместе с инсулином вырабатывается поджелудочной железой и участвует в углеводном обмене, в нашем исследовании был в 1,6 раза выше ($p = 0,0001$) у пациентов с АГ по сравнению с

контрольной группой. Влияния АО на уровень амилина не выявлено. М.Т. Kailasam и соавт. [8] в своем исследовании тоже получили повышение плазменного анилина при гипертензии, но, в отличие от наших результатов, основным предиктором повышения циркулирующего амилина был индекс массы тела.

Также у пациентов с АГ был выше уровень С-пептида, который является фрагментом эндогенно продуцируемого проинсулина, и глюкозы в 1,5 ($p = 0,003$) и 1,1 ($p = 0,0001$) раза соответственно. В работе С.И. Софроновой и соавт. [9] также уровень С-пептида был выше у гипертоников по сравнению с нормотониками.

Уровень пептида YY был ниже в 1,6 раза ($p = 0,006$) по сравнению с пациентами контрольной группы, что не согласуется с данными Е. Haj-Yehia и соавт. [10], где артериальная гипертензия чаще встречалась у пациентов с высоким уровнем РУУ из-за прямого сосудосуживающего действием пептида (по мнению авторов). Отличие может быть объяснено тем, что Е. Haj-Yehia и соавт. изучали пациентов с острым инфарктом миокарда.

Достоверной разницы между основной и контрольной группой по остальным изучаемым показателям не выявлено. Так как группы отличались по окружности талии ($p = 0,0001$), далее, чтобы учесть влияние АО, мы рассмотрели изучаемые показатели в зависимости от его наличия или отсутствия. Результаты, полученные при изучении маркеров метаболизма в сыворотке крови, представлены в таблице.

Таблица

Уровень маркеров метаболизма у молодых людей с артериальной гипертензией и без нее в зависимости от наличия или отсутствия абдоминального ожирения						
Показатель		Контрольная группа		Основная группа		p
		$Me [Q_{25\%}; Q_{75\%}]$	p^*	$Me [Q_{25\%}; Q_{75\%}]$	p	
Амилин, пг/мл	без АО	44,7 [39,4; 48,8]	0,551	71,9 [20,4; 73,2]	0,16	0,0001
	с АО	44,7 [38,5; 55,7]		72,2 [26,5; 75,8]		0,0001
С-пептид, нг/мл	без АО	0,86 [0,55; 1,95]	0,003	0,86 [0,54; 2,01]	0,0001	0,903
	с АО	1,48 [0,70; 2,78]		1,99 [0,89; 3,58]		0,036
Грелин, пг/мл	без АО	156,3 [94,5; 256,2]	0,808	156,1 [107,8; 209,4]	0,124	0,707
	с АО	156,6 [91,9; 302,7]		170,7 [116,3; 297,1]		0,422
ГИП, пг/мл	без АО	77,0 [43,5; 121,1]	0,456	78,6 [43,3; 117,9]	0,573	0,931
	с АО	83,9 [40,8; 124,7]		83,1 [44,0; 133,0]		0,96
ГПП-1, пг/мл	без АО	583,6 [330,5; 788,7]	0,054	644,6 [299,1; 815,3]	0,017	0,981
	с АО	643,7 [381,2; 940,1]		720,3 [374,9; 935,7]		0,571
Глюкагон, пг/мл	без АО	43,6 [28,1; 58,7]	0,695	45,2 [27,9; 57,9]	0,043	0,941
	с АО	43,3 [28,9; 72,4]		48,8 [36,1; 67,5]		0,196
Инсулин, пг/мл	без АО	1934,6 [406,9; 2889,7]	0,028	2072,9 [1256,4; 2776,3]	0,048	0,366
	с АО	2343,3 [931,0; 3262,1]		2365,1 [1256,4; 3282,3]		0,512
ППП, пг/мл	без АО	125,9 [59,9; 185,3]	0,468	90,0 [47,4; 185,1]	0,23	0,343
	с АО	135,4 [59,4; 201,7]		122,9 [62,0; 198,3]		0,743
Пептид YY, пг/мл	без АО	310,4 [79,5; 372,5]	0,936	208,5 [69,3; 303,4]	0,636	0,011
	с АО	310,4 [48,2; 420,6]		208,5 [82,6; 303,4]		0,273
Глюкоза, ммоль/л	без АО	5,6 [5,2; 5,9]	0,002	5,9 [5,6; 6,1]	0,505	0,0001
	с АО	5,8 [5,4; 6,2]		5,9 [5,5; 6,4]		0,116

В контрольной группе между подгруппами с АО и без АО был получен уровень статистической значимости различий $p < 0,05$ для С-пептида, инсулина и глюкозы. Уровень С-пептида был выше в 1,7, а инсулина в 1,3 раза в подгруппе с АО. Концентрация глюкозы в этой подгруппе была выше на 4%. Также в контрольной группе отмечена тенденция к повышению ($p = 0,054$) ГПП-1 у пациентов с АО.

Для группы с гипертензией отличия между подгруппами были в уровнях С-пептида, инсулина, ГПП-1 и глюкагона. С пептид был выше в подгруппе с АО и АГ в 2,3 раза, ГПП-1 у пациентов был выше на 12%, глюкагон – на 8% и инсулин на 15% по сравнению с пациентами с АГ, но без АО. Остальные показатели в группе с гипертензией также не зависели от наличия АО. Уровень С-пептида был самым высоким в подгруппе с АО и гипертензией.

При проведении корреляционного анализа для оценки связи изучаемых биомаркеров с параметрами, характеризующими АГ, была выявлена слабая связь показателей СД с амилином ($r = 0,224$; $p = 0,0001$), С-пептидом ($r = 0,156$; $p = 0,001$) и глюкозой ($r = 0,23$; $p = 0,0001$). Уровень ДД был связан с теми же показателями: с амилином ($r = 0,260$; $p = 0,0001$), С-пептидом ($r = 0,175$; $p = 0,0001$) и глюкозой ($r = 0,224$; $p = 0,0001$). Связи с возрастом для изучаемых маркеров не выявлено.

Для оценки шанса наличия артериальной гипертензии в молодом возрасте был проведен многофакторный логистический регрессионный анализ, где в качестве зависимой переменной был взят дихотомический параметр наличия или отсутствия ранней артериальной гипертензии, в качестве независимых – изучаемые биомолекулы и окружность талии. Относительный шанс наличия ранней АГ был ассоциирован со снижением уровня пептида YY ($\text{Exp}(B) = 0,99$; $p = 0,0001$; доверительный интервал (ДИ): 0,988–0,994) и с повышением уровня амилина ($\text{Exp}(B) = 1,04$; $p = 0,0001$; ДИ: 1,032–1,059), а также с увеличением окружности талии ($\text{Exp}(B) = 1,05$; $p = 0,0001$; ДИ: 1,019–1,062). При снижении концентрации пептида YY на 1 пг/мл и повышении амилина на 1 пг/мл шанс наличия АГ в молодом возрасте возрастает на 1 и 4% соответственно. При увеличении окружности талии на 1 см вероятность наличия АГ у людей младше 45 лет возрастает на 5%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из изученных нами маркеров метаболизма повышенный уровень амилина и сниженный показатель пептида YY могут служить в качестве потенциальных биомаркеров, указывающих на высокую вероятность наличия АГ у людей до 45 лет, а абдоминаль-

ное ожирение является модифицируемым фактором, который способствует развитию АГ в молодом возрасте. *Ограничения:* в данной статье представлено одномоментное исследование, для уточнения риска развития АГ в соответствии с изучаемыми биомаркерами требуется дальнейшее проспективное наблюдение за обследованными.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Kjeldsen S.E., Narkiewicz K., Burnier M., Oparil S. The Global Burden of Disease Study 2015 and Blood Pressure. *Blood Pressure*. 2017;26(1):1. DOI: 10.1080/08037051.2016.1267557.
2. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M. et al. Authors/Task Force Members: 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J. Hypertens.* 2018;36(10):1953–2041. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001940.
3. WHO Obesity-and-overweight. 9 June 2021. URL: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
4. Воевода М.И., Ковалькова Н.А., Рагино Ю.И., Травникова Н.Ю., Денисова Д.В. Распространенность компонентов метаболического синдрома у лиц молодого возраста. *Атеросклероз*. 2015;11(4):56–61.
5. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-515510.15829/1560-4071-2020-3-3786.
6. 2021 Рекомендации ESC по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(7):5155. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-5155.
7. Yumuk V., Tsigos C., Fried M., Schindler K., Busetto L., Micic D. et al. Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity. *Obes. Facts*. 2015;8(6):402–424. DOI: 10.1159/000442721.
8. Kailasam M.T., Parmer R.J., Tyrell E.A., Henry R.R., O'Connor D.T. Circulating amylin in human essential hypertension: heritability and early increase in individuals at genetic risk. *J. Hypertens.* 2000;18(11):1611–1620. DOI: 10.1097/00004872-200018110-00012.
9. Софронова С.И., Николаев В.М., Кириллина М.П., Романова А.Н. Вклад некоторых биохимических и иммунологических показателей в развитие артериальной гипертензии и ожирения у жителей Арктики. *Якутский медицинский журнал*. 2020;3:80–83.
10. Haj-Yehia E., Mertens R.W., Kahles F., Rückbeil M.V., Rau M., Moellmann J. et al. Peptide YY (PYY) is associated with cardiovascular risk in patients with acute myocardial infarction. *J. Clin. Med.* 2020;9(12):3952. DOI: 10.3390/jcm9123952.

Вклад авторов

Полонская Я.В. – разработка концепции и дизайна исследования, статистическая обработка и интерпретация результатов, написание статьи. Каштанова Е.В. – разработка дизайна исследования, существенный вклад в интерпретацию данных. Стахнёва Е.М. – разработка дизайна исследования, внесение в рукопись существенных правок. Шрамко В.С. – выполнение клинических и биохимических исследований, внесение в рукопись правки с целью повышения научной ценности статьи. Садовский Е.В. – выполнение клинических и биохимических исследований, внесение правок; Ледовских С.Р. – формирование базы данных, выполнение клинических и биохимических исследований, внесение правок в статью; Щербакова Л.В. – статистическая обработка, анализ данных. Гарбузова Е.В. – внесение в рукопись правки с целью повышения научной ценности статьи. Худякова А.Д. – внесение в рукопись существенных правок. Рагино Ю.И. – существенный вклад в разработку концепции и дизайна исследования, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи.

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.

Информация об авторах

Полонская Яна Владимировна – д-р биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, yana-polonskaya@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3538-0280>

Каштанова Елена Владимировна – д-р биол. наук, доцент, зав. лабораторией клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, elekstanova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2268-4186>

Стахнёва Екатерина Михайловна – канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, stahneva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0484-6540>

Шрамко Виктория Сергеевна – канд. биол. наук, науч. сотрудник, лаборатория клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, nosova@211.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0436-2549>

Садовский Евгений Викторович – мл. науч. сотрудник, лаборатория клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, stinger000@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7350-534X>

Ледовских София Радиковна – ординатор, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, ledovskikh.sofiya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7345-0473>

Щербакова Лилия Валерьевна – ст. науч. сотрудник, лаборатория клинико-популяционных исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, 9584792@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9270-9188>

Гарбузова Евгения Витальевна – канд. мед. наук, науч. сотрудник, лаборатория клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, stryukova.j@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5316-4664>

Худякова Алёна Дмитриевна – канд. мед. наук, зав. лабораторией генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, alene.elene@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7875-1566>

Рагино Юлия Игоревна – д-р биол. наук, член-корр. РАН, руководитель НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, ragino@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4936-8362>

(✉) Полонская Яна Владимировна, yana-polonskaya@yandex.ru

Поступила в редакцию 28.12.2022;
одобрена после рецензирования 23.01.2023;
принята к публикации 16.02.2023

УДК 616-002.182:616-008.9]-022.14
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-3-80-87>



Саркоидоз как ассоциированное с метаболическим синдромом заболевание

Беспалова И.Д.¹, Романов Д.С.¹, Денисова О.А.¹, Брагина Е.Ю.², Кошавцева Ю.И.¹, Митриченко У.М.¹, Тетенева А.В.¹, Калюжина Е.В.¹, Поровский Я.В.¹, Букреева Е.Б.¹

¹ Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

² Научно-исследовательский институт (НИИ) медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук
Россия, 634050, г. Томск, Набережная реки Ушайки, 10

РЕЗЮМЕ

В обзоре обобщены и проанализированы результаты отечественных и крупных зарубежных исследований последних лет, касающихся изучения распространенности компонентов метаболического синдрома (МС) и объяснения их роли в механизмах развития саркоидоза. Глубокое понимание патогенеза данного заболевания с позиций участия в нем кластера факторов риска тяжелого течения и осложнений большинства социально значимых неинфекционных заболеваний, объединенных рамками МС, может лечь в основу разработки эффективных патогенетических подходов к лечению.

Ключевые слова: саркоидоз, метаболический синдром, ожирение, атеросклероз, сахарный диабет, дислипидемия

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., Романов Д.С., Денисова О.А., Брагина Е.Ю., Кошавцева Ю.И., Митриченко У.М., Тетенева А.В., Калюжина Е.В., Поровский Я.В., Букреева Е.Б. Саркоидоз как ассоциированное с метаболическим синдромом заболевание. *Бюллетень сибирской медицины*. 2023;22(3):80–87. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-3-80-87>.

Sarcoidosis as a disease associated with metabolic syndrome

Bespalova I.D.¹, Romanov D.S.¹, Denisova O.A.¹, Bragina E.Yu.², Koshchavtseva Yu.I.¹, Mitrichenko U.M.¹, Teteneva A.V.¹, Kalyuzhina E.V.¹, Porovskiy Ya.V.¹, Bukreeva E.B.¹

¹ Siberian State Medical University
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

² Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center (NRMC) of the Russian Academy of Sciences
10, Ushaika River Embankment, Tomsk, 634050, Russian Federation

✉ Беспалова Инна Давидовна, innadave@mail2000.ru

ABSTRACT

The review summarizes and analyzes the results of domestic and major foreign studies of recent years concerning the prevalence of metabolic syndrome components and the explanation of their role in the mechanisms of sarcoidosis development. A deep understanding of the pathogenesis of metabolic syndrome (MS) in terms of the role in it of risk factors for a severe course and complications of most socially sensitive noncommunicable diseases clustered within MS can underly the development of effective pathogen-specific approaches to MS treatment.

Keywords: sarcoidosis, metabolic syndrome, obesity, atherosclerosis, diabetes mellitus, dyslipidemia

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: Bepalova I.D., Romanov D.S., Denisova O.A., Bragina E.Yu., Koshchavtseva Yu.I., Mitrichenko U.M., Teteneva A.V., Kalyuzhina E.V., Porovskiy Ya.V., Bukreeva E.B. Sarcoidosis as a disease associated with metabolic syndrome. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2023;22(3):80–87. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-3-80-87>.

Рост научного и прикладного интереса специалистов к проблеме метаболического синдрома (МС) объясняется как эпидемическим уровнем распространенности его компонентов (висцерального ожирения, гипергликемии, дислипидемии, артериальной гипертензии, гиперурикемии и др.), так и доказанным их участием в патогенезе развития и неблагоприятных исходов целого списка неинфекционных заболеваний, определяющих высокий уровень заболеваемости, инвалидизации, смертности и существенное снижение качества жизни населения в настоящее время [1–3]. Перечень заболеваний, ассоциированных с метаболическим синдромом, сегодня не ограничен ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом (СД) 2-го типа. К данной группе патологий относят все нозологии, в основе которых лежит атеросклероз, онкологические процессы разной локализации, болезни обмена (подагра, мочекаменная и желчнокаменная болезнь (ЖКБ), жировая болезнь печени), заболевания соединительной ткани и др. [4–11]. В этой связи необходимость рассмотреть саркоидоз как ассоциированное с метаболическим синдромом заболевание кажется вполне обоснованной.

Вопросы своевременной диагностики и эффективного лечения саркоидоза продолжают оставаться в числе наиболее актуальных для медицинского сообщества. Внимание клиницистов и исследователей к данной патологии обусловлено рядом причин. Саркоидоз – мультисистемное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, проявляющееся образованием в пораженных тканях специфических гранул. Социально-медицинская значимость данного патологического процесса объясняется как ростом заболеваемости в последнее время, склон-

ностью к прогрессирующему течению, высоким уровнем инвалидизации трудоспособного населения, так и сложностью на этапе диагностики, контроля за течением в связи с вариабельностью его проявлений и отсутствием этиотропной терапии. Многообразие клинических проявлений саркоидоза определяется не только вовлеченным в гранулематозный процесс органом-мишенью, но и влиянием коморбидной патологии, что также затрудняет диагностику заболевания и тактику ведения пациентов [12–14].

Эпидемиология саркоидоза характеризуется ростом заболеваемости и инвалидизации населения в разных странах, включая Россию и страны СНГ [15]. Распространенность, уровень заболеваемости и клинические характеристики саркоидоза определяются географической, этнической, социальной и даже профессиональной принадлежностью, а также полом, возрастом и преморбидным фоном [16, 17]. Наиболее обоснованным объяснением роста заболеваемости саркоидоза в последнее время может быть повсеместный эпидемический уровень распространенности компонентов метаболического синдрома [15, 18–20]. При этом важно учитывать, что МС и его отдельные компоненты можно рассматривать и как факторы риска развития саркоидоза, и как следствие лечения кортикостероидами, что также характеризует актуальность научных работ в данной области.

В ряде научных статей приведены данные о влиянии компонентов МС на распространенность саркоидоза, и наоборот. Так, южнокорейскими коллегами проведено эпидемиологическое исследование, которое продемонстрировало, что у пациентов с метаболическими расстройствами заболеваемость

саркоидозом, рассчитанная на 100 тыс. населения, была значительно выше, чем у пациентов без нарушений метаболизма. У пациентов с СД – 2,40 против 0,76; у пациентов с артериальной гипертензией – 1,81 против 0,74; у лиц с дислипидемией – 2,60 против 0,74. Также было показано, что данные категории пациентов имеют не только более высокий риск развития саркоидоза, но и существенно более высокий риск смерти [21].

Коллеги из Стамбульского университета медицинских наук провели исследование 47 пациентов с саркоидозом и 45 условно здоровых лиц. Диагностика МС проводилась согласно критериям NCEP-АТР III, оценивали также уровень инсулинорезистентности путем расчета индекса НОМА-IR. Группы существенно не различались по полу и возрасту. Сравнительный анализ индекса массы тела (ИМТ), окружности талии (ОТ), уровня триглицеридов и глюкозы в крови показал существенно более высокие значения этих показателей у пациентов с саркоидозом, чем у лиц контрольной группы. У 80% был диагностирован саркоидоз 2-й стадии, и почти половина пациентов основной группы получала стероиды. Относительный риск развития МС у пациентов с саркоидозом составил 7,66; тогда как относительный риск развития инсулинорезистентности – 5,48 [22].

Другая группа турецких ученых провела исследование, в которое включили 133 пациента с впервые диагностированным саркоидозом, 133 человека контрольной группы, сопоставимых по возрасту и полу, и 51 пациента с ревматоидным артритом (РА), все пациенты были исследованы до получения патогенетической терапии. Был проведен сравнительный анализ частоты встречаемости МС в соответствии с критериями NCEP-АТР III и отдельных его компонентов. Установлено, что МС значительно чаще встречался при саркоидозе, чем в контрольной группе, эти результаты были сопоставимы с данными группы пациентов с РА. Важным заключением этого исследования, как подчеркивают авторы, является доказательство того, что компоненты МС ассоциированы с саркоидозом и могут быть расценены как факторы риска его развития вне связи с эффектами кортикостероидной терапии [23].

Саркоидоз является мультисистемным заболеванием, что характеризуется поражением помимо органов дыхания и других систем организма. К внелегочным проявлениям саркоидоза относят поражения глаз, нервной системы, сердца, почек и т.д., которые могут отягощать прогноз [24].

В некоторых исследованиях показана связь течения саркоидоза с рядом ассоциированных с МС заболеваний. В частности, было установлено взаим-

ное отягощающее влияние саркоидоза и ишемической болезни сердца. При наличии постинфарктного кардиосклероза и недостаточности кровообращения уменьшение ФЖЕЛ было объяснено снижением сократительной способности миокарда вследствие систолической и диастолической дисфункции левого желудочка. При этом снижение функциональных показателей совпадало со сроками кардиального заболевания [20]. В этой связи сложно дифференцировать наличие у пациентов кардиосаркоидоза, который также снижает сократительную функцию левого желудочка и влияет, в конечном итоге, на снижение функции аппарата внешнего дыхания [25]. Клинически симптомы заболевания сердца наблюдаются только в 5% случаев саркоидоза, но в серии аутопсий было обнаружено, что 27% пациентов с саркоидозом имели гранулематозную инфильтрацию в сердце [26, 27].

В настоящий момент нет данных о том, что для саркоидоза характерен выраженный стеноз коронарных артерий, но описаны жалобы, подобные стенокардии [28]. При этом саркоидоз, как и атеросклероз, имеет хроническую воспалительную природу, которая лежит в основе микрососудистых повреждений и эндотелиальной дисфункции и определяет высокий кардиоваскулярный риск у пациентов этой категории [29, 30]. Таким образом, поражение сердечно-сосудистой системы при саркоидозе может быть обусловлено не только поражением сердечной мышцы специфическим процессом, но и коморбидной патологией [31]. В этой связи научный поиск может быть направлен на установление общих звеньев патогенеза, а именно определение роли компонентов МС.

Российскими учеными Московского городского научно-практического центра борьбы с туберкулезом определена взаимосвязь дислипидемии с активностью воспалительного процесса и недостаточной антиоксидантной защитой при саркоидозе, что и повышает кардиоваскулярный риск у пациентов данной категории [32]. Эти результаты согласуются с данными, представленными в обзоре итальянских авторов, которые подтвердили, что патогенез саркоидоза связан с усилением окислительного стресса (карбонилирование белков и перекисное окисление липидов) и изменениями липидного профиля циркулирующей крови. Нарушения метаболизма липидов, включая снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности и концентрации аполипопротеина А1, вызывают повреждение плазматической мембраны, бронхиальных и капиллярных эндотелиальных клеток у пациентов с саркоидозом. Зарубежные исследователи также подтверждают, что дислипидемия связана с окислительным стрессом,

снижением общей антиоксидантной защиты и, соответственно, повышенным риском развития атеросклероза [33, 34].

Египетскими исследователями для оценки распространенности сахарного диабета у пациентов с саркоидозом и установления взаимосвязи между этими нозологиями проведен метаанализ, который включил 19 исследований ($n = 18\,686\,162$). В среднем распространенность СД у пациентов с саркоидозом составила 12,7% (95%-й доверительный интервал (ДИ) 10–16,1): самой высокой была распространенность СД в Северной Америке с 21,3% (13,5–31,8), в Европе она составила 10,4% (7,9–13,7), а в Азии – 10% (1,8–39,7). Пациенты с саркоидозом имели более высокие показатели СД по сравнению с контрольной группой на всех территориях (ОШ 1,75; 95%-й ДИ 1,49–2,05) [35].

Данный метаанализ не предусматривал поиск причин высокой распространенности СД у пациентов с саркоидозом, и возможное влияние кортикостероидной терапии не учитывалось. Коллектив авторов из Таиланда и Швеции считают, что высокая распространенность СД у пациентов с саркоидозом в Северной Америке может быть объяснена как более высокой распространенностью ожирения на этом континенте, так и использованием больших доз кортикостероидов при лечении саркоидоза, которые могут потенцировать развитие СД 2 [36]. Данное положение подтверждается большим популяционным шведским когортным исследованием, в котором пациенты с саркоидозом, получавшие кортикостероиды, продемонстрировали высокий риск развития СД 2 в течение 2 лет после постановки диагноза саркоидоза по сравнению с пациентами с нелеченным саркоидозом [37].

По мнению большинства экспертов, основным компонентом МС является абдоминальное ожирение в связи с доказанной ролью активной в метаболическом и эндокринном плане висцеральной жировой ткани в процессах развития ассоциированных с ним патологий [38, 39]. Ожирение усиливает симптомы саркоидоза, а терапия кортикостероидами увеличивает ИМТ. Обратили на себя внимание проспективные эпидемиологические исследования, проведенные с целью изучения роли ожирения как потенциального фактора риска развития саркоидоза. Три исследования в Соединенных Штатах и одно исследование в Дании продемонстрировали более высокий риск развития саркоидоза среди пациентов с ожирением по сравнению с пациентами без ожирения; оценки риска варьировались от 1,42 (95%-й ДИ 1,07–1,89) до 3,59 (95%-й ДИ 2,31–5,57) [40]. Исследование здоровья 59 000 афроамериканских жен-

щин [41] показало, что ожирение ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$) в начале исследования было связано с увеличением распространенности саркоидоза на 40%. При условии ожирения в восемнадцатилетнем возрасте и последующего роста массы тела на 30 кг и более отмечался рост заболеваемости саркоидозом.

В проспективном исследовании здоровья 116 430 американских женщин, которые наблюдались в течение 14 лет, в 270 случаях развился саркоидоз, а наличие ожирения было связано с повышением риска развития саркоидоза на 70% [42]. Исследование населения округа Олмстед, штат Миннесота (США) [43], в которое были включены 345 пациентов с саркоидозом и такое же количество условно здоровых лиц группы контроля, обнаружило положительную корреляцию между ИМТ и риском развития саркоидоза. Отношение шансов развития саркоидоза у людей с ожирением, по сравнению с лицами с нормальным или низким ИМТ, составило 2,54 (95%-й ДИ 1,58–4,06).

Понимание механизма взаимного влияния ожирения и саркоидоза является крайне важным с точки зрения обоснования новых направлений профилактики и лечения, поскольку избыточная масса тела может представлять собой не только модифицируемый фактор риска данной патологии, но и отягощать его течение. Российские исследователи указали ожирение в числе наиболее информативных критериев прогнозирования рецидивирующего течения саркоидоза органов дыхания [44], а ИМТ определили как фактор риска развития внеторакальных форм развития саркоидоза [19]. Для того чтобы понять механизм взаимного влияния ожирения и саркоидоза, следует учитывать, что ожирение и при отсутствии респираторных заболеваний может влиять на многие физиологические респираторные факторы, включая статические и динамические показатели спирограммы, влиять на гиперреактивность бронхов, механическую функцию верхних дыхательных путей, нервно-мышечную силу и газообмен [45].

Известно также, что средняя частота дыхания у пациентов с ожирением выше на 30–50%, чем у лиц с нормальной массой тела [46, 47]. Одышка при нагрузке, связанная с избыточной массой тела, лежит в основе снижения физического функционирования пациентов [48]. Показатели, характеризующие выраженность ожирения (окружность талии, отношение окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ) и толщина подлопаточной кожной складки), имеют обратную корреляцию с дыхательным объемом, что объясняют высоким стоянием купола диафрагмы [45, 49, 50]. Исследование EPIC-Norfolk британских пациентов обоего пола обнаружило обратную взаимосвязь между индексом ОТ/ОБ

и объемом форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) и форсированной жизненной емкостью легких [51]. Известно также, что ожирение ассоциировано с такими респираторными заболеваниями, как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), бронхиальная астма, пневмония и синдром обструктивного апноэ во сне (СОАС) [52–54].

Влияние ожирения на развитие и тяжесть СОАС у пациентов с саркоидозом полностью не изучено. В двух опубликованных исследованиях в Турции сообщалось, что 66 и 52% пациентов с саркоидозом, соответственно, имели СОАС [55, 56]. Более раннее исследование с использованием полисомнографии показало, что СОАС наблюдается только у пациентов с ИМТ более 30 кг/м² [57]. Взаимосвязь ожирения и саркоидоза была оценена с позиций влияния высокого ИМТ на симптомы усталости, одышки, состояние здоровья и показатели спирометрии у 184 сербских пациентов с саркоидозом [58]. По сравнению со здоровой контрольной группой того же возраста и пола, пациенты с саркоидозом были более склонны к избыточному весу или ожирению, имели более низкий индекс одышки и низкие значения ОФВ1, более выраженные показатели утомляемости и отмечали худшее самочувствие. Когда авторы исследовали независимые и комбинированные эффекты саркоидоза и ИМТ, они обнаружили, что саркоидоз сам по себе способствовал ухудшению одышки и снижению субъективной оценки здоровья.

Ожирение может быть как следствием лечения саркоидоза, так и фактором риска заболевания, вероятно, в связи метаболическим и провоспалительным статусом висцеральной жировой ткани. Именно поэтому абдоминальное ожирение ассоциировано с целым рядом неинфекционных заболеваний и помимо СД 2 и атеросклероза: с бронхо-обструктивными заболеваниями (бронхиальная астма, ХОБЛ), заболеваниями соединительной ткани (РА, псориатический артрит, системная красная волчанка), с заболеваниями обмена (ЖКБ, мочекаменная болезнь, жировая болезнь печени, подагра) и др. [59–63].

Согласно современным представлениям, висцеральную жировую ткань относят к органу эндокринной и иммунной системы, что подтверждается характерными структурными и функциональными изменениями. Фундаментальные исследования последних лет показали, что жировая ткань при ожирении инфильтрирована мононуклеарными лейкоцитами [38, 64, 65] и характеризуется провоспалительным и прооксидантным статусом. Это подтверждается способностью клеток жировой ткани продуцировать не только адипокины, но и провоспалительные цитокины и активные формы кислорода [38, 39, 64–66].

Синтезируемые клетками жировой ткани в большом количестве биологически активные вещества обладают значительными системными эффектами. Решающая роль вялотекущего хронического воспаления в механизмах развития МС и его отдельных компонентов доказана большим числом исследований, в которых показаны статистически значимая взаимосвязь показателей, характеризующих обмен (выраженность ожирения, гипергликемии, дислипидемии, гиперурикемии и т.д.) не только с уровнем острофазовых белков в крови, но с уровнем провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α , INF γ и др.) [38, 39, 64–66]. Провоспалительный фон, задаваемый МС, не может не отражаться на течении других заболеваний, в патогенезе которых воспалительный процесс играет ведущую роль. В этой связи можно полагать, что механизм ассоциации саркоидоза и метаболического синдрома реализуется посредством одних и тех же провоспалительных факторов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ научных публикаций показал, что саркоидоз можно характеризовать как ассоциированное с МС заболевание. С одной стороны, компоненты МС – модифицируемые факторы риска возникновения и тяжелого течения саркоидоза, а с другой стороны, результат кортикостероидной терапии этого заболевания. Глубокое понимание патогенеза ассоциации этих двух патологических состояний может лечь в основу профилактики тяжелого течения саркоидоза, контроля за его течением и эффективных патогенетически обоснованных подходов к лечению.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Ким О.Т., Драпкина О.М. Эпидемия ожирения через призму эволюционных процессов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(1):3109. DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3109.
2. Беспалова И.Д., Бычков В.А., Калюжин В.В., Рязанцева Н.В., Медянцев Ю.А., Осихов И.А. и др. 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.
3. Беспалова И.Д., Калюжин В.В., Медянцев Ю.А. Качество жизни больных ишемической болезнью сердца: взаимосвязь с компонентами метаболического синдрома и маркерами системного воспаления. *Бюллетень сибирской медицины*. 2012;11(6):17–20. DOI: 10.20538/1682-0363-2012-6-17-20.
4. Shaikh S., Dahani A., Arain S.R., Khan F. Metabolic syndrome in young rheumatoid arthritis patients. *J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad*. 2020;32(3):318–322.
5. Liakou A.I., Zouboulis C.C. Links and risks associated with psoriasis and metabolic syndrome. *Psoriasis (Auckl)*. 2015;5:125–128. DOI: 10.2147/PTT.S54089.

6. Harpsøe M.C., Basit S., Andersson M., Nielsen N.M., Frisch M., Wohlfahrt J. et al. Body mass index and risk of autoimmune diseases: a study within the Danish National Birth Cohort. *Int. J. Epidemiol.* 2014;43(3):843–855. DOI: 10.1093/ije/dyu045.
7. Щепихин Е.И., Шмелев Е.И., Зайцева А.С. Заболевания органов дыхания и ожирение: особый фенотип или независимые события. *Терапевтический архив.* 2022;94(3):442–447. DOI: 10.26442/00403660.2022.03.201412.
8. Беспалова И.Д., Бощенко В.С., Кошавцева Ю.И., Цой А.В., Тетенева А.В., Месько П.Е. и др. Гендерные аспекты развития уролитиаза у пациентов с метаболическим синдромом. *Бюллетень сибирской медицины.* 2021;20(4):123–130. DOI: 10.20538/1682-0363-2021-4-123-130.
9. Гаджиев Н.К., Малхасян В.А., Мазуренко Д.А., Гусейнов М.А., Тагиров Н.С. Мочекаменная болезнь и метаболический синдром. Патофизиология камнеобразования. *Экспериментальная и клиническая урология.* 2018;1:66–75. DOI: 10.29188/2222-8543-2018-9-1-66-75.
10. Jeong I.G., Kang T., Bang J.K., Park J., Kim W., Hwang S.S. et al. 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.
11. Беспалова И.Д., Рязанцева Н.В., Калюжин В.В., Осихов И.А., Мурашев Б.Ю., Медянцева Ю.А. и др. 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.
12. Чучалин А.Г. Саркоидоз. М.: Издательский холдинг «Атмосфера», 2010:416.
13. Costabel U., Hunninghake G.W. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. Sarcoidosis Statement Committee. American Thoracic Society. European Respiratory Society. World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. *Eur. Respir. J.* 1999;14(4):735–737. DOI: 10.1034/j.1399-3003.1999.14d02.x.
14. Starshinova A.A., Malkova A.M., Basantsova N.Y., Zinchenko Y.S., Kudryavtsev I.V., Ershov G.A. et al. Sarcoidosis as an autoimmune disease. *Front. Immunol.* 2020;10:2933. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02933.
15. Визель А.А., Визель И.Ю., Амиров Н.Б. Эпидемиология саркоидоза в Российской Федерации. *Вестник современной клинической медицины.* 2017;10(5):66–73. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(5).66-73.
16. Денисова О.А., Черногорюк Г.Э., Егорова К.К., Барановская Н.В., Рихванов Л.П., Чернявская Г.М. Роль геоэкологических факторов в формировании заболеваемости саркоидозом в Томске и Томской области. *Здравоохранение Российской Федерации.* 2016;60(3):147–151. DOI: 10.18821/0044-197X-2016-60-3-147-151.
17. Пальчикова И.А., Денисова О.А., Чернявская Г.М., Калачева Т.П., Пурлик И.Л., Болотова Е.В. Роль профессиональных факторов в развитии и течении саркоидоза органов дыхания. *Терапевтический архив.* 2021;93(3):260–264. DOI: 10.26442/00403660.2021.03.200637.
18. Есенгельдинова М.А. Саркоидоз: предикторы заболеваемости и распространенности. *Медицина и экология.* 2020;3:33–41.
19. Черников А.Ю., Земляных Л.Г. Фенотипы саркоидоза. *Пульмонология.* 2012;(5):53–55. DOI: 10.18093/0869-0189-2012-0-5-53-55.
20. Визель А.А., Сушенцова Е.В., Визель И.Ю. Анализ публикаций по саркоидозу, представленных на российском и европейском респираторных конгрессах 2019 г. *Практическая пульмонология.* 2020;1:68–77.
21. Choi J.Y., Lee J.H., Seo J.M., Yun S.Y., Koo H.Y.R., Yu D.S. et al. Incidence and death rate of sarcoidosis in Korea in association with metabolic diseases. *J. Dermatol.* 2022;49(5):488–495. DOI: 10.1111/1346-8138.16303.
22. Yıldız G.P., Güleç B.E., Erçelik M., Yıldız Ş., Yılmaz M.A. Is sarcoidosis related to metabolic syndrome and insulin resistance? *Aging Male.* 2020;23(1):53–58. DOI: 10.1080/13685538.2019.1631272.
23. Işık A.C., Kavas M., Tezcan M.E. Metabolic syndrome may be more frequent in treatment-naïve sarcoidosis patients. *Z. Rheumatol.* 2022. DOI: 10.1007/s00393-022-01210-8.
24. Rao D.A., Dellaripa P.F. Extrapulmonary manifestations of sarcoidosis. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* 2013;39(2):277–297. DOI: 10.1016/j.rdc.2013.02.007.
25. Martusewicz-Boros M.M., Boros P.W., Wiatr E., Zych J., Kempisty A., Kram M. et al. Cardiac sarcoidosis: worse pulmonary function due to left ventricular ejection fraction?: A case-control study. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(47):e18037. DOI: 10.1097/MD.00000000000018037.
26. Sharma O.P., Maheshwari A., Thaker K. Myocardial sarcoidosis. *Chest.* 1993;103(1):253–258. DOI: 10.1378/chest.103.1.2534.
27. Silverman K.J., Hutchins G.M., Bulkley B.H. Cardiac sarcoid: a clinicopathologic study of 84 unselected patients with systemic sarcoidosis. *Circulation.* 1978;58(6):1204–1211. DOI: 10.1161/01.cir.58.6.1204.
28. Wait J.L., Movahed A. Anginal chest pain in sarcoidosis. *Thorax.* 1989;44(5):391–395. DOI: 10.1136/thx.44.5.3918.
29. Magda S.L., Mincu R.I., Florescu M., Udrea G.F., Cinteza M. et al. The assessment of subclinical cardiovascular dysfunction in treated rheumatoid arthritis. *Maedica (Bucur).* 2016;11(4):267–276.
30. Caliskan Z., Keles N., Kahraman R., Özdil K., Karagoz V., Aksu F. et al. Impaired retrobulbar blood flow and increased carotid IMT in patients with Crohn's disease. *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* 2016;32(11):1617–1623. DOI: 10.1007/s10554-016-0956-3.
31. Yılmaz Y., Kul S., Kavas M., Erman H., Aciksari G., Ozcan F.B. et al. Is there an association between sarcoidosis and atherosclerosis? *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* 2021;37(2):559–567. DOI: 10.1007/s10554-020-02041-x.
32. Новикова Л.Н., Гармаш Ю.Ю., Рыжов А.М. Роль липидов в патогенезе воспаления при саркоидозе. *Медицинский алфавит.* 2017;3(33):45–53.
33. Bargagli E., Rosi E., Pistolesi M., Lavorini F., Voltolini L., Rottoli P. Increased risk of atherosclerosis in patients with sarcoidosis. *Pathobiology.* 2017;84(5):258–263. DOI: 10.1159/000477736.
34. Ivanišević J., Kotur-Stevuljević J., Stefanović A., Jelić-Ivanović Z., Spasić S., Videnović-Ivanov J. et al. Dyslipidemia

- and oxidative stress in sarcoidosis patients. *Clin. Biochem.* 2012;45(9):677–682. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2012.03.009.
35. Benmelouka A.Y., Abdelaal A., Mohamed A.S.E., Shamseldin L.S., Zaki M.M., Elsaedy K.S. et al. Association between sarcoidosis and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev. Respir. Med.* 2021;15(12):1589–1595. DOI: 10.1080/17476348.2021.1932471.
36. Papadopoulos K.I., Hallengren B. Multiple etiologies explain the association between sarcoidosis and diabetes mellitus. *Expert. Rev. Respir. Med.* 2022;16(3):367–368. DOI: 10.1080/17476348.2022.2035220.
37. Entrop J.P., Kullberg S., Grunewald J., Eklund A., Brismar K., Arkema E.V. Type 2 diabetes risk in sarcoidosis patients untreated and treated with corticosteroids. *ERJ Open Res.* 2021;7(2):00028–2021. DOI: 10.1183/23120541.00028-2021.
38. 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.
39. Беспалова И.Д., Рязанцева Н.В., Калюжин В.В., Дзюман А.Н., Осихов И.А., Медянцев Ю.А. et al. Клинико-морфологические параллели при абдоминальном ожирении. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.* 2014;34(4):51–58.
40. Cozier Y.C., Govender P., Berman J.S. Obesity and sarcoidosis: consequence or contributor? *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2018;24(5):487–494. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000503.
41. Cozier Y.C., Coogan P.F., Govender P., Berman J.S., Palmer J.R., Rosenberg L. Obesity and weight gain in relation to incidence of sarcoidosis in US black women: data from the Black Women's Health Study. *Chest.* 2015;147(4):1086–1093. DOI: 10.1378/chest.14-1099.
42. Dumas O., Boggs K.M., Cozier Y.C., Stampfer M.J., Camargo C.A. Jr. Prospective study of body mass index and risk of sarcoidosis in US women. *Eur. Respir. J.* 2017;50(4):170–179. DOI: 10.1183/13993003.01397-2017.
43. Ungprasert P., Crowson C.S., Matteson E.L. Smoking, obesity and risk of sarcoidosis: A population-based nested case-control study. *Respir. Med.* 2016;120:87–90. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.10.003.
44. Саликова Н.А. Критерии прогнозирования рецидивирующего течения саркоидоза органов дыхания: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2011:117.
45. Lin C.K., Lin C.C. Work of breathing and respiratory drive in obesity. *Respirology.* 2012;17(3):402–411. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2011.02124.x.
46. Burki N.K., Baker R.W. Ventilatory regulation in eucapnic morbid obesity. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984;129(4):538–543.
47. Chlif M., Keochkerian D., Choquet D., Vaidie A., Ahmaidi S. Effects of obesity on breathing pattern, ventilatory neural drive and mechanics. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2009;168(3):198–202. DOI: 10.1016/j.resp.2009.06.012.
48. Bernhardt V., Babb T.G. Weight loss reduces dyspnea on exertion in obese women. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2014;204:86–92. DOI: 10.1016/j.resp.2014.09.004.
49. Koenig S.M. Pulmonary complications of obesity. *Am. J. Med. Sci.* 2001;321(4):249–279. DOI: 10.1097/00000441-200104000-00006.
50. Salome C.M., King G.G., Berend N. Physiology of obesity and effects on lung function. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2010;108(1):206–211. DOI: 10.1152/japplphysiol.00694.2009.
51. Canoy D., Luben R., Welch A., Bingham S., Wareham N., Day N. et al. Abdominal obesity and respiratory function in men and women in the EPIC-Norfolk Study, United Kingdom. *Am. J. Epidemiol.* 2004;159(12):1140–1149. DOI: 10.1093/aje/kwh155.
52. Lavie C.J., Milani R.V., Ventura H.O. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009;53(21):1925–1932. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.12.068.
53. Sood A. Altered resting and exercise respiratory physiology in obesity. *Clin. Chest. Med.* 2009;30(3):445–454. DOI: 10.1016/j.ccm.2009.05.003.
54. Bosse-Henck A., Koch R., Wirtz H., Hinz A. Fatigue and excessive daytime sleepiness in sarcoidosis: prevalence, predictors, and relationships between the two symptoms. *Respiration.* 2017;94(2):186–197. DOI: 10.1159/000477352.
55. Pihtili A., Bingol Z., Kiyan E., Cuhadaroglu C., Issever H., Gulbaran Z. Obstructive sleep apnea is common in patients with interstitial lung disease. *Sleep Breath.* 2013;17(4):1281–1288. DOI: 10.1007/s11325-013-0834-3.
56. Bingol Z., Pihtili A., Gulbaran Z., Kiyan E. Relationship between parenchymal involvement and obstructive sleep apnea in subjects with sarcoidosis. *Clin. Respir. J.* 2015;9(1):14–21. DOI: 10.1111/crj.12098.
57. Verbraecken J., Hoitsma E., van der Grinten C.P., Cobben N.A., Wouters E.F., Drent M. Sleep disturbances associated with periodic leg movements in chronic sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2004;21(2):137–146. DOI: 10.1007/s11083-004-3716-2.
58. Gvozdenovic B.S., Mihailovic-Vucinic V., Vukovic M., Lower E.E., Baughman R.P., Dudvarski-Ilic A. et al. Effect of obesity on patient-reported outcomes in sarcoidosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2013;17(4):559–564. DOI: 10.5588/ijtld.12.0665.
59. Crowson C.S., Matteson E.L., Davis J.M. 3rd, Gabriel S.E. Contribution of obesity to the rise in incidence of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65(1):71–77. DOI: 10.1002/acr.21660.
60. Coogan P.F., Palmer J.R., O'Connor G.T., Rosenberg L. Body mass index and asthma incidence in the Black Women's Health Study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009;123(1):89–95. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.09.040.
61. Lu B., Hiraki L.T., Sparks J.A., Malspeis S., Chen C.Y., Awosogba J.A. et al. Being overweight or obese and risk of developing rheumatoid arthritis among women: a prospective cohort study. *Ann. Rheum. Dis.* 2014;73(11):1914–1922. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-205459.
62. Viner R.M., Hindmarsh P.C., Taylor B., Cole T.J. Childhood body mass index (BMI), breastfeeding and risk of Type 1 diabetes: findings from a longitudinal national birth cohort. *Diabet Med.* 2008;25(9):1056–1061. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2008.02525.x.
63. Tedeschi S.K., Barbhuiya M., Malspeis S., Lu B., Sparks J.A., Karlson E.W. et al. Obesity and the risk of systemic lupus erythematosus among women in the Nurses' Health Studies.

- Semin. Arthritis Rheum.* 2017;47(3):376–383. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2017.05.011.
64. Беспалова И.Д., Рязанцева Н.В., Калюжин В.В., Мурашев Б.Ю., Осихов И.А., Медянцев Ю.А. и др. Субпопуляции и метаболическая активность мононуклеаров крови при метаболическом синдроме. *Медицинская иммунология.* 2014;16(4):345–352. DOI: 10.15789/1563-0625-2014-4-345-352.
65. Беспалова И.Д., Рязанцева Н.В., Калюжин В.В., Мурашев Б.Ю., Осихов И.А., Медянцев Ю.А. и др. Особенности спонтанной продукции цитокинов мононуклеарными лейкоцитами крови при метаболическом синдроме. *Цитокины и воспаление.* 2013;12(4):50–55.
66. Беспалова И.Д., Калюжин В.В., Мурашев Б.Ю., Осихов И.А., Кошавцева Ю.И., Тетенева А.В. и др. Субпопуляционный состав и прооксидантная активность клеток висцеральной жировой ткани пациенток с метаболическим синдромом. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2022;37(3):114–120. DOI: 10.29001/2073-8552-2022-37-3-114-120.

Информация об авторах

Беспалова Инна Давидовна – д-р мед. наук, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, СибГМУ, г. Томск, innadave@mail.2000.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4513-6329>

Романов Дмитрий Сергеевич – аспирант, кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, СибГМУ, г. Томск, romanovds92@yandex.ru, <http://orcid.org/0009-0002-2028-4963>

Денисова Ольга Александровна – канд. мед. наук, ассистент, кафедра госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск, oadeni@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4968-1110>

Брагина Елена Юрьевна – канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория популяционной генетики, НИИ медицинской генетики, Томский НИМЦ, г. Томск, elena.bragina@medgenetics.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1103-3073>

Кошавцева Юлия Игоревна – ассистент, кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, СибГМУ, г. Томск, kossy09@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5260-4832>

Митриченко Ульяна Михайловна – аспирант, кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, СибГМУ, г. Томск, strashkovaum@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0001-6091-4849>

Тетенева Анна Валентиновна – д-р мед. наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, СибГМУ, г. Томск, anna.dubodelova@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4323-2798>

Калюжина Елена Викторовна – д-р мед. наук, профессор, кафедра госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск, kalyuzhina@sibmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-7978-5327>

Поровский Ярослав Витальевич – д-р мед. наук, профессор, кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, СибГМУ, г. Томск, porovskijaroslav@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-0471-5084>

Букреева Екатерина Борисовна – д-р мед. наук, профессор, кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, СибГМУ, г. Томск, kbukreeva@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7699-5492>

(✉) **Беспалова Инна Давидовна**, innadave@mail.2000.ru

Поступила в редакцию 04.03.2023;
одобрена после рецензирования 17.03.2023;
принята к публикации 23.03.2023

Все, что нужно знать о саркопении: краткий гид для современного терапевта в вопросах и ответах

Бикбавова Г.Р., Ливзан М.А., Тихонравова Д.В.

*Омский государственный медицинский университет (ОмГМУ)
Россия, 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12*

РЕЗЮМЕ

Саркопения связана с социальным, экономическим и индивидуальным бременем, включающим потерю независимости, низкое качество жизни и инвалидизацию. За короткий промежуток времени представления о саркопении преобразовались с гериатрического синдрома до заболевания. Изначально саркопения рассматривалась в контексте постепенного возрастного ухудшения работы всех физиологических систем. С годами стало понятным, что она может развиваться вторично, как следствие различных заболеваний и патологических состояний.

На сегодняшний день общепринятых диагностических критериев саркопении не существует. Доступно несколько тестов и инструментов для скрининга саркопении, выбор которых зависит от физических возможностей пациента, возможности медицинского учреждения и цели, с которой проводится ее выявление (научно-исследовательская работа или практическая деятельность).

С точки зрения здоровья человека саркопения увеличивает риск падений и переломов; ухудшает способность выполнять повседневную деятельность; связана с прогрессированием основных заболеваний и когнитивными нарушениями; приводит к нарушениям подвижности; способствует снижению качества жизни, потере независимости или необходимости в длительном уходе. Наличие саркопении увеличивает риск госпитализации и стоимость лечения во время госпитализации.

Цель обзора – представить анализ актуальной информации о причинах, патогенезе, скрининге, диагностике, лечении и последствиях саркопении, а также миостеатозе и саркопеническом ожирении. Поиск литературы, содержащей информацию о соответствующих исследованиях, проводился в системах PubMed и Google Scholar по таким ключевым словам, как саркопения, динапения, миостеатоз, саркопеническое ожирение, нутритивный статус, мальнутриция.

Ключевые слова: саркопения, динапения, саркопеническое ожирение, мальнутриция, миостеатоз

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: Бикбавова Г.Р., Ливзан М.А., Тихонравова Д.В. Все, что нужно знать о саркопении: краткий гид для современного терапевта в вопросах и ответах. *Бюллетень сибирской медицины*. 2023;22(3):88–97. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-3-88-97>.

All you need to know about sarcopenia: a short guide for an internal medicine physician in questions and answers

Bikbavova G.R., Livzan M.A., Tikhonravova D.V.

*Omsk State Medical University
12, Lenina Str., 644099, Omsk, Russian Federation*

ABSTRACT

Sarcopenia is associated with social, economic, and individual burdens, including loss of independence, poor quality of life, and disability. In a short period of time, ideas about sarcopenia transformed from geriatric syndrome to disease. Initially, sarcopenia was considered in the context of gradual age-related deterioration in the functioning of all physiological systems. Over the years, it became clear that it can develop a second time, as a consequence of various diseases and pathological conditions.

To date, there have been no generally accepted diagnostic criteria for sarcopenia. There are several tests and tools available for screening sarcopenia, the choice of which depends on physical capabilities of the patient, capabilities of the medical institution, and the purpose for which it is detected (research or clinical practice).

From the point of view of human health, sarcopenia increases the risk of falls and fractures; impairs the ability to perform daily activities; is associated with the progression of major diseases and cognitive impairments; leads to movement disorders; contributes to a decrease in the quality of life, loss of independence or a need for long-term care. The presence of sarcopenia increases both the risk of hospitalization and hospitalization costs.

The aim of the literature review is to provide an analysis of up-to-date information on the causes, pathogenesis, screening, diagnosis, treatment, and consequences of sarcopenia, myosteatosis, and sarcopenic obesity. The search for literature containing information on relevant studies was conducted in PubMed and Google Scholar by the following keywords: sarcopenia, dynapenia, myosteatosis, sarcopenic obesity, nutritional status, malnutrition.

Keywords: sarcopenia, dynapenia, sarcopenic obesity, malnutrition, myosteatosis

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: Bikbavova G.R., Livzan M.A., Tikhonravova D.V. All you need to know about sarcopenia: a short guide for an internal medicine physician in questions and answers. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2023;22(3):88–97. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-3-88-97>.

ЧТО ТАКОЕ САРКОПЕНИЯ? ИСТОРИЯ ВОПРОСА, ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ТЕРМИНОЛОГИЯ

Как правило, саркопения рассматривается как ассоциированное с возрастом прогрессирующее состояние, характеризующееся нарушением функции скелетных мышц и уменьшением их массы, сопровождающееся повышенным риском падений, переломов, госпитализации и смертности. М. Critchley в 1931 г. описал у людей пожилого возраста потерю мышечной массы. Термин «саркопения» был предложен американским профессором И. Розенбергом в 1989 г. (греч. *sarx* – тело, плоть и *penia* – недостаток) [1]. В 2010 г. Европейским консенсусом предложено

первое определение саркопии. Под этим термином понимают состояние, характеризующееся прогрессирующей и генерализованной утратой мышечной массы и силы с повышением риска неблагоприятных событий, таких как ухудшение качества жизни, инвалидизация и смерть [2]. В 2016 г. саркопения стала официально признана заболеванием в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (M62.84).

Так, за короткий промежуток времени представления о саркопии преобразовались от гериатрического синдрома до заболевания. Статус заболевания дает «повышенную осведомленность» о данной проблеме [3], а также стимулирует исследовательский интерес и коммерческую заинтересованность фар-

мацевтических компаний в разработке новых лекарственных препаратов. По оценкам экспертов, саркопении к 2045 г. станет общемировой проблемой, что связывают с увеличением продолжительности жизни людей [4].

Первичная саркопения является следствием возрастных изменений мышечной ткани. В определенных случаях она может развиваться вторично, как следствие других заболеваний и патологических состояний (онкологическая патология, хроническая сердечная недостаточность, цирроз печени, воспалительные заболевания кишечника и др.) в связи с системным воспалительным процессом, ограничением физической активности (постельный режим), синдромом мальабсорбции, ожирением, эндокринными расстройствами и дефицитом нутриентов [5].

Саркопения может быть острой, длящейся менее 6 мес, связана с остро возникшими заболеваниями или травмами, и хронической, продолжающейся не менее 6 мес [6]. Существует термин «пресаркопения», который определяется как изолированное уменьшение мышечной массы без нарушения их силы и функции. Разделение саркопении на острую, хроническую и пресаркопению необходимо с целью раннего вмешательства и коррекции с помощью доступных методов лечения, для улучшения качества и продолжительности жизни больных.

Рационально раздельное использование таких характеристик саркопении, как мышечная масса (количественное нарушение), сила мышц и их функция (качественное нарушение), поскольку сила мышц зависит не только от их массы [7]. Для определения мышечной силы предлагается использовать термин «динапения» [8], в то время как термин «саркопения» является более широким понятием [9]. Некоторые ученые предлагают использовать термин «динапения» только в отношении лиц пожилого и старческого возраста [10]. Однако Фонд Национального института здоровья, учрежденный Конгрессом США (FNIH – the Foundation for the National Institute of Health), предлагает использовать термин «динапения» у пациентов любого возраста [9].

Комбинация саркопении и ожирения называется саркопеническим ожирением (СО) и представляет собой потерю мышечной массы и накопление жира, которые синергически увеличивают угрожающие жизни последствия. Саркопеническое ожирение ассоциируется с повышенным риском инвалидизации, сердечно-сосудистых заболеваний, метаболическим синдромом и смертностью [11]. Способность жировой ткани вырабатывать сигнальные молекулы и влиять на метаболизм, т.е. работать как орган эндокринной системы, была открыта относительно

недавно, став одним из главных достижений в этой области [12]. В число эффекторных органов входит мышечная ткань, паракринная регуляция которой осуществляется адипоцитами. В физиологических условиях мышечная ткань содержит минимальное количество жира, который во время аэробной активности используется в качестве источника энергии, в то время как избыточная патологическая инфильтрация мышечной ткани жиром носит название «миостеатоз» [13]. Отложение жировой ткани в мышцах может происходить следующим образом: между мышцами – межмышечно; во внеклеточном участке, но в пределах одной мышцы – внутримышечно; внутри клеток – внутриклеточно. Таким образом, происходит изменение мышечной архитектоники и значительное снижение функциональной активности мышц [14].

КАКОВА РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ САРКОПЕНИИ?

Распространенность саркопении варьирует от 5 до 13% у людей старше 60–70 лет и 11–50% среди людей старше 80 лет [15, 16]. Согласно другим исследованиям, распространенность саркопении среди пожилых составляет 29% и 33% – среди лиц, проживающих в учреждениях длительного ухода [17]. Международное клиническое руководство по саркопении рекомендует проводить ежегодный скрининг у всех лиц старше 65 лет в поликлиниках и прочих амбулаторных клиниках с использованием опросника SARC-F (A Simple Question narrator Rapidly Diagnose Sarcopenia) [18].

КАКОВЫ ФАКТОРЫ РИСКА САРКОПЕНИИ?

Мышечная масса начинает снижаться с третьего-четвертого десятилетия и прогрессирует со скоростью 0,5–1% в год с резким падением после восьмого десятилетия [19]. Мышечная сила также снижается, но не прямо пропорционально потере мышечной массы. В развитии первичной саркопении участвуют такие факторы, как недостаточное питание, гиподинамия и сопутствующая полиморбидность в пожилом возрасте, в то время как в развитии вторичной саркопении играет роль прием медикаментов, синдром мальабсорбции, системные воспалительные реакции, эндокринные расстройства, ожирение и мальнутриция (рис.).

Обсуждается теория возникновения саркопении с учетом воздействия внутренних и внешних факторов риска. К внутренним факторам относится влияние провоспалительных цитокинов, окислительного стресса, митохондриальной дисфункции, резистентности к инсулину.



Рисунок. Факторы, способствующие развитию саркопии

Кроме того, в двойных слепых исследованиях показано, что наследуемость некоторых показателей мышечной массы и силы достигает 80%. К внешним факторам риска саркопии относятся воздействие радиации, особенности питания, курение, употребление алкоголя и (или) наркотиков, инфекционные агенты, социальное окружение и физическая активность. Взаимодействие внутренних и внешних факторов – сложный, параллельный и динамичный процесс, который приводит к нарушению баланса между синтезом белка и протеолизом в скелетных мышцах [20].

КАК ДИАГНОСТИРОВАТЬ САРКОПИЮ?

На сегодняшний день общепринятых диагностических критериев саркопии не существует. Доступно несколько тестов и инструментов для скрининга саркопии, выбор которых зависит от физических возможностей пациента, возможности медицинского учреждения и цели, с которой проводится ее выявление (научно-исследовательская работа или практическая деятельность). Диагностику саркопии целесообразно проводить с того момента, когда пациент сообщает о таких симптомах, как падение, медленная скорость ходьбы, трудности вставания со стула, потеря веса и истощение сил, слабость [21].

Для выявления саркопии Европейский консенсус рекомендует использовать опросник SARC-F, включающий пять вопросов, касающихся степени затруднений при выполнении рутинных действий (сила, ходьба, подъем со стула, подъем по лестнице, падение в течение предшествующего года). Опросник SARC-F обладает хорошей чувствительностью и высокой специфичностью [22]. Его преимуществами является надежность, простота в использовании, удобство для скрининга, быстрый результат и низкая стоимость [23].

Скрининговый тест Ishii – метод, который оценивает вероятность саркопии с использованием трех переменных: возраст, сила хвата и окружность голени [24]. Вычисление состоит из двух этапов и представлено следующими уравнениями. Расчет баллов вероятности: для мужчин $0,62 \times (\text{возраст} - 64) - 3,09 \times (\text{сила сжатия} - 50) - 4,64 \times (\text{окружность голени} - 42)$; для женщин $0,80 \times (\text{возраст} - 64) - 5,09 \times (\text{сила сжатия} - 34) - 3,28 \times (\text{окружность голени} - 42)$.

Метод «красного флага» [25] проводят с целью скрининга саркопии во время стандартной медицинской консультации. В табл. 1 представлены основные составляющие этой методики. Помимо сбора жалоб и осмотра, оцениваются пищевые привычки

(например, достаточно ли пациент потребляет белоксодержащих продуктов); физическая активность (занятия спортом, работа на даче или в огороде в весенне-осенний промежуток времени и (или) ходьба). Авторы метода предлагают при выявлении тревожных признаков приступить к более сложным процедурам оценки саркопении.

Таблица 1

Метод «красного флага» в скрининге саркопении	
Параметр	«Красные флаги»
Осмотр	Слабость
	Визуальная идентификация потери мышечной массы
	Снижение скорости походки
Жалобы и анамнестические сведения	Снижение массы тела
	Снижение мышечной силы в руках и ногах
	Усталость
	Падения
	Нарушение подвижности
	Потеря энергии
Оценка клинициста	Трудности при выполнении физических упражнений и в повседневной жизни
	Питание
	Масса тела
	Физическая активность

Определение силы скелетных мышц: кистевая динамометрия (сила хвата) – простой, надежный и недорогой метод, который рекомендуется для использования в практической деятельности. Уровни ниже, чем 27 кг у мужчин и 16 кг у женщин, диагностически значимы при саркопении. Низкая сила хвата является предиктором длительного пребывания пациентов в больнице, функциональных ограничений, плохого качества жизни и летальности [26, 27]. В случаях, когда использование кистевой динамометрии невозможно, рекомендуется использовать тест вставания со стула. Пациенту предлагают 5 раз подряд встать со стула и сесть без помощи рук, при этом измеряется время, за которое пациент сможет выполнить задание. Диагностически значим временной интервал, превышающий 15 с. Можно применять и другой вариант теста со стулом, когда за 30 с подсчитывается, сколько раз пациент встает и садится на стул [25].

С целью *определения массы скелетных мышц* прибегают к таким критериям, как общая масса скелетных мышц, масса аппендикулярной мускулатуры (мышечная масса скелетных мышц верхних и нижних конечностей) и площадь поперечного сечения мышц различных зон. Существует несколько методов визуализации, при помощи которых возможно оценить указанные выше критерии; к ним относятся магнитно-резонансная томография (МРТ), компьютерная томография (КТ), метод двухэнергетиче-

ской рентгеновской абсорбциометрии (Dual-energy X-ray absorptiometry – DXA), биоимпедансометрия и ультразвуковое исследование.

Процедура проведения и описания полученных результатов при МРТ и КТ занимает много времени, поэтому был разработан и апробирован метод расчета поясничного скелетно-мышечного индекса на уровне третьего поясничного позвонка (L3) [25]. Преимущество этого метода состоит в его точности, воспроизводимости результатов, а также в том, что определение скелетно-мышечного индекса может производиться при проведении КТ или МРТ для других целей (например, у онкологических пациентов). Недостатком этих методов является то, что они не очень часто используются в первичной медико-санитарной помощи в силу их дороговизны, требований к высокой квалификации персонала, нагрузок ионизирующим излучением, что затрудняет их применение при динамическом наблюдении в ответ на назначенное лечение. Важным моментом является то, что точки отсечения низкой мышечной массы в настоящее время не определены [28].

Метод DXA также используется для определения количественных признаков саркопении (мышечной массы) и расчета содержания жировой ткани. За рубежом этот метод считается наиболее предпочтительным в связи с низкими дозами облучения, скоростью проведения, неинвазивностью. К минусам этого исследования относится то, что оборудование не мобильное, а также то, что различные производители дают разные результаты [6].

Метод биоимпедансометрии менее точен для измерения количественных показателей саркопении, поскольку при проведении данной методики оценивается распределение жидкости в организме, в то время как остальные значения являются расчетными, таким образом существует погрешность в измерении. Другим недостатком метода является то, что на его точность влияет положение электродов, значение комнатной температуры и температуры тела [29].

В настоящее время активно разрабатываются методики ультразвуковой диагностики саркопении, однако несмотря на совершенствование аппаратуры и программного обеспечения, методика является оператор-зависимой, что оказывает существенное влияние на репрезентативность результатов [30], в то время как Европейская рабочая группа по изучению саркопении у пожилых [6] рекомендует данное исследование с позиций надежности, удобства, стоимости и времени проведения, что указывает на его будущий потенциал. Во время исследования оценивается толщина и площадь поперечного сечения пенных (перистых) мышц, эхогенность, длина пучка,

угол наклона, например, четырехглавой мышцы бедра [31].

Измерение окружности икры у пожилых людей также пригодно в качестве диагностического показателя в условиях, когда другие методы определения количественных характеристик мышечной массы недоступны [32]. При всей условности трактовки размер голени менее 31 см в целом позволяет предполагать уменьшение мышечной массы [33].

Для *определения физической работоспособности* применяются такие инструменты скрининга, как тест скорости ходьбы и тест «Встань и иди» (Timed-Up and Go test – TUG). При измерении скорости ходьбы пациент идет 4 м с обычной скоростью, медицинским персоналом фиксируется время прохождения и рассчитывается скорость (в м/с) [34]. Рекомендованным порогом для определения тяжелой саркопении считается скорость ходьбы 0,8 м/с и менее. Тест TUG предполагает встать со стула, пройти 3 м до метки, развернуться, вернуться и сесть на стул [35]. Пороговым значением этого теста, позволяющим за-

подозреть саркопению, считается ≥ 20 с. Тест Short Physical Performance Battery (SPPB) является комплексным, чаще он используется исследователями, нежели клиницистами, поскольку для его проведения требуется минимум 10 мин времени. SPPB включает в себя оценку скорости ходьбы, равновесия и тест подъема со стула. Максимальный результат – 12 баллов, результат 8 баллов и ниже указывает на плохую физическую функцию [25].

Вопросами разработки критериев скрининга и диагностики саркопении в настоящее время занимаются несколько международных групп: Европейская рабочая группа по саркопении у пожилых людей (EWGSOP – the European Working Group on Sarcopenia in Older People), Азиатская рабочая группа по саркопении (AWGS – the Asian Working Group for Sarcopenia), Международная рабочая группа по саркопении (IWGS – the International Working Group on Sarcopenia), FNIH. Предложенные ими диагностические критерии саркопении представлены в табл. 2.

Таблица 2

Диагностические критерии саркопении различных сообществ, изучающих эту проблему				
Группа исследователей	Определение	Критерий		
		Мышечная масса	Мышечная сила	Физическая работоспособность
EWGSOP-2 [6]	Вероятная саркопения – критерий 1. Диагноз подтверждается дополнительно по критерию 2. Если у пациента есть один, два или три критерия, то саркопения является тяжелой. 1. Низкая мышечная сила. 2. Низкое количество или качество мышц. 3. Низкая физическая работоспособность	Индекс аппендикулярной мышечной массы (ИАММ): отношение суммарной мышечной массы скелетных мышц верхних и нижних конечностей к росту пациента в квадрат, кг/м ² : М < 7,0 кг/м ² Ж < 5,5 кг/м ² (DXA)	М < 27 кг Ж < 16 кг (динамометрия)	Скорость ходьбы М и Ж $\leq 0,8$ м/с SPPB – сумма баллов ≤ 8 TUG ≥ 20 с
FNIH [9]	Сочетание низкой мышечной массы и слабости	Аппендикулярная мышечная масса с поправкой на индекс массы тела М < 0,789 или < 19,75 кг (DXA) Ж < 0,512 или < 15,02 кг (DXA)	М < 26 кг Ж < 16 кг (динамометрия)	Скорость ходьбы М и Ж < 0,8 м/с
IWGS [36]	Сочетание низкой мышечной массы и снижение физической работоспособности	М < 7,23 кг/м ² Ж < 5,67 кг/м ² (DXA) М < 7,23 кг/м ² Ж < 5,67 кг/м ² (BIA)	–	М и Ж < 1 м/с

Примечание. М – мужчины, Ж – женщины.

Европейская рабочая группа по саркопении у пожилых людей (EWGSOP) свое второе совещание провела в 2018 г. [6]. За период с их первой встречи в 2010 г. исследователи и клиницисты накопили информацию, детально изучили многие аспекты этой проблемы и обозначили вопросы, которые стало необходимым решить. Одной из задач является, например, то, что многие практикующие врачи знают о саркопении и могут ее заподозрить у пациента, однако уникальных критериев диагноза и методов

коррекции представлено не было, в то время как последствия саркопении довольно тревожны [37–39].

Другим важным достижением стало понимание того, что при сравнении значимости таких показателей саркопении, как мышечная сила и мышечная масса, первостепенным все-таки является своевременная диагностика недостаточности мышечной силы [40], потому что измерение мышечной силы более применимо с практической точки зрения, в то время как измерять мышечную массу техниче-

ски сложно в силу причин, описанных выше. Кроме того, согласно исследованиям, мышечная сила является более значимым маркером в отношении прогнозирования неблагоприятных исходов больных [26, 27]. Ученые обращают внимание на то, что по мере совершенствования инструментов и методов оценки количественных характеристик мышечной массы практическая значимость этой характеристики также будет увеличиваться.

КАК ЛЕЧИТЬ САРКОПЕНИЮ?

Первичная и вторичная саркопения является следствием многих заболеваний, будь то пожилой пациент либо более молодые пациенты с сопутствующей патологией различной степени тяжести, поэтому основное внимание необходимо сосредоточить на лечении основных заболеваний. Очевидно положительное влияние терапевтических стратегий, направленных на контроль сахарного диабета, уменьшение воспалительного статуса, снижение веса при ожирении, обогащение рациона питания продуктами, богатыми различными нутриентами [41].

Несомненна польза физической активности, умеренных силовых тренировок у пожилых людей, оказывающих положительное влияние на мышечную силу, мышечную массу и работоспособность [25]. Более того, силовые упражнения являются наиболее эффективным и доступным методом профилактики прогрессирования саркопении и улучшают многие аспекты общего состояния здоровья [42]. Исследования в области стандартизации физической активности отсутствуют, что создает сложности в назначении того объема физической нагрузки, который необходим конкретному пациенту. Лишь Европейская рабочая группа по саркопении у пожилых людей обращает внимание на то, что продолжительность физических упражнений должна составлять не менее 3 мес, а больным с малоподвижным образом жизни следует рекомендовать комбинированные программы [6].

В настоящее время пока еще не получено убедительных доказательств влияния различных лечебных диет на течение саркопении. Однако обсервационные исследования продемонстрировали, что увеличение употребления белка до 1,2 г/кг пожилыми людьми ежедневно положительно воздействует на мышечную массу и в меньшей степени на их силу. Немоощные пожилые люди или пожилые люди с острыми или хроническими заболеваниями нуждаются в большем количестве пищевого белка (1,2–1,5 г/кг массы тела/сут) [43]. Высказывается предположение, что такие пищевые добавки, как β -гидрокси- β -метилбутират, креатин и витамин D,

оказывают влияние на физическую работоспособность. Доказано, что добавки β -гидрокси- β -метилбутирата, по-видимому, увеличивают мышечную массу, в то время как его влияние на мышечную силу и физическую работоспособность противоречиво [44]. Метаанализ продемонстрировал, что добавки витамина D увеличивают мышечную силу, но не влияют на их массу [45]. Основываясь на этих данных, представляется рациональным, чтобы клиницисты и (или) диетологи обращали внимание на калорийность рациона питания, качество и количество поступающего белка, а также уровень витамина D у пожилых людей, и рассматривали возможность персонализированного назначения пищевых добавок.

Прецизионная медицина определяется как новая парадигма, фокусирующаяся на персонализированных, прогностических, профилактических подходах и представляющая собой совершенно новый способ лечения саркопении. Современные инновационные технологии, включая программное обеспечение для смартфонов, нейромышечную электростимуляцию, технологии умного дома, интерактивные игры с элементами виртуальной реальности помогают персонализировать программы лечения саркопении [46]. Эти методы помогут пожилым людям оставаться независимыми и при этом получать адекватную физическую нагрузку, контролировать рацион питания в зависимости от индивидуальных потребностей. Например, программное обеспечение, включая измерения пройденного расстояния, контроль интенсивности физической активности помогают врачам удаленно получать сведения об активности больных и отслеживать соблюдение расписанного плана лечения и прогресс в выполнении упражнений. Роботизированные устройства также могут стать полезными инструментами в пассивном и активном обучении пациентов [47]. Умный дом включает в себя множество подключенных устройств, которые могут помочь пожилым людям оставаться независимыми, обеспечивая их приятными впечатлениями, чем обычные физические упражнения. Например, умные холодильники имеют функцию помогать пожилым людям поддерживать адекватное питание, отслеживая ежедневное потребление пищи, предоставляя индивидуальные планы питания и покупая продукты через онлайн-системы. Конечно, необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить роль доступных в настоящее время технологий в лечении саркопении.

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) не одобрило никаких специальных лекарственных средств для лечения саркопении. Рассматривается возмож-

ность использования таких препаратов, как гормон роста, анаболические или андрогенные стероиды, селективные модуляторы андрогенных рецепторов, белковые анаболические агенты, стимуляторы аппетита, ингибиторы миостатина, блокаторы β -адренорецепторов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АФП) и активаторы тропонина.

Указанные группы лекарственных препаратов имеют различную эффективность. Например, гормон роста увеличивает синтез мышечного белка и мышечную массу, но не улучшает мышечную силу или функцию [48]. Эффекты добавок анаболических стероидов различались у разных полов: увеличение веса и мышечной массы тела у мужчин и увеличение массы тела, в основном за счет увеличения жировой массы, у женщин [49]. Как у мужчин, так и у женщин прием добавок тестостерона увеличивал мышечную силу [50]. Растительные добавки, такие как куркумин, алкалоиды, катехины, проантоцианидин, гингеролы и сегаолы, показали умеренное влияние на функцию скелетных мышц [51]. Грелин и мегестрола ацетат, которые используются в качестве стимуляторов аппетита, могут увеличить массу тела и мышечную массу [52]. Миостатин вырабатывается мышцами, предотвращает мышечный анаболизм [53]. Бимагромаб, человеческое моноклональное антителомодулятор рецепторов активина типа II-B, увеличивает мышечный объем, мышечную массу и физическую работоспособность [54]. Ингибиторы АПФ и активаторы тропонина оказывают положительное влияние на мышечную массу [55].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Научно-технический прогресс в медицинских технологиях позволил узнать причины многих заболеваний, расшифровать их патогенез, создать новые лекарственные препараты и разработать профилактические стратегии. Это привело к увеличению продолжительности жизни населения планеты [56]. Вместе с тем возникла такая проблема, как старение населения, которая требует комплексных ответных мер со стороны общественного здравоохранения. После пика, наблюдаемого в старшем юношеском возрасте, мышечная масса и сила с годами имеет тенденцию к снижению.

Таким образом, появился термин «саркопения». За короткий промежуток времени представления о саркопении преобразовались с гериатрического синдрома до заболевания. Изначально саркопения рассматривалась в контексте постепенного возрастного ухудшения работы всех физиологических систем, приводящее к сокращению резервов индивидуальной жизнеспособности, что вызывает повышенную

уязвимость к факторам стресса и увеличивает риск неблагоприятных последствий для здоровья. С годами стало понятным, что в определенных случаях она может развиваться вторично, как следствие других заболеваний и патологических состояний.

Безусловно, на настоящий момент в наших знаниях о саркопении много пробелов, а именно: механизмы ее возникновения, прогрессирования, универсальные методы скрининга, диагностические критерии, валидированные контрольные точки, пороговые значения и исходы. Результаты исследований постепенно дают ответы на насущные вопросы, но вместе с тем появляются новые проблемные места, требующие дальнейшего исследования и изучения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Rosenberg I.H. Summary comments. *Am. J. Clin. Nutr.* 1989;50(5):1231–1233. DOI: 10.1093/AJCN/50.5.1231.
2. Cruz-Jentoft A.J., Baeyens J.P., Bauer J.M., Boirie Y., Cederholm T., Landi F. et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European Working Group on sarcopenia in older people. *Age Ageing*. 2010;39(4):412–423. DOI: 10.1093/ageing/afq034.
3. Lloyd N. AIM coalition announces establishment of ICD-10-CM code for sarcopenia by the centers for disease control and prevention. *Aging in Motion*. 2016. [cited 2016 Apr. 28]. URL: <http://aginginmotion.org/news/2388-2/>
4. Ethgen O., Beaudart C., Buckinx F., Bruyère O., Reginster J.Y. The future prevalence of sarcopenia in Europe. A claim for public health action. *Calcif. Tissue Int.* 2017;100(3):229–234. DOI: 10.1007/s00223-016-0220-9.
5. Мокрышева Н.Г., Крупинова Ю.А., Володичева В.Л., Мирная С.С., Мельниченко Г.А. Саркопения глазами эндокринолога. *Остеопороз и остеопатия*. 2019;22(4):19–26. DOI: 10.14341/osteol2465.
6. Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J., Boirie Y., Bruyère O., Cederholm T., Cooper C. et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16–31. DOI: 10.1093/ageing/afy169.
7. Brandt C., Pedersen B.K. The role of exercise-induced myokines in muscle homeostasis and the defense against chronic diseases. *J. Biomed. Biotechnol.* 2010;2010:520258. DOI: 10.1155/2010/520258.
8. Seene T., Kaasik P. Muscle weakness in the elderly: role of sarcopenia, dynapenia, and possibilities for rehabilitation. *Eur. Rev. Aging. Phys. Act.* 2012;9:109–117. DOI: 10.1007/s11556-012-0102-8.
9. Studenski S.A., Peters K.W., Alley D.E., Cawthon P.M., McLean R.R., Harris T.B. et al. The FNIH sarcopenia project: rationale, study description, conference recommendations and final estimates. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Medical Sci.* 2014;69(5):547–558. DOI: 10.1093/gerona/glu010.
10. Aryana S. Clinical relations of sarcopenia [Internet]. In: Cseri J., ed. Background and management of muscular atrophy. 2020 [submitted 2020 May 11; reviewed 2020 July 16; published 2021 March 3]. URL: <https://www.intechopen.com/chapters/73300>. DOI: 10.5772/intechopen.93408.

11. Kim T.N., Park M.S., Ryu J.Y., Choi H.Y., Hong H.C., Yoo Y.J. et al. Impact of visceral fat on skeletal muscle mass and vice versa in a prospective cohort study: the Korean Sarco-penic Obesity Study (KSOS). *PLoS One*. 2014;9(12):e115407. DOI: 10.1371/journal.pone.0115407.
12. Kershaw E.E., Flier J.S. Adipose tissue as an endocrine organ. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004;89(6):2548–2556. DOI: 10.1210/jc.2004-0395.
13. Лядов В.К., Дикова Т.С., Зацепина А.Ю., Иващенко Д.В. Миостеатоз и его влияние на результаты лечения больных с опухолями желудочно-кишечного тракта: систематический обзор и метаанализ. *Современная онкология*. 2022;24(2):234–241. DOI: 10.26442/18151434.2022.2.2.01710.
14. Kim H.-K., Kim C.-H. Quality matters as much as quantity of skeletal muscle: clinical implications of myosteatosis in cardiometabolic health. *Endocrinol. Metab.* 2021;36(6):1161–1174. DOI: 10.3803/EnM.2021.1348.
15. Dent E., Morley J.E., Cruz-Jentoft A.J., Arai H., Kritchevsky S.B., Guralnik J. et al. International clinical practice guidelines for sarcopenia (ICFSR): screening, diagnosis and management. *J. Nutr. Health Aging*. 2018;22(10):1148–1161. DOI: 10.1007/s12603-018-1139-9.
16. Anker S.D., Morley J.E., von Haehling S. Welcome to the ICD-10 code for sarcopenia. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016;7(5):512–514. DOI: 10.1002/jcsm.12147.
17. Bischoff-Ferrari H.A., Bischoff-Ferrari H.A., Orav J.E., Kanis J.A., Rizzoli R., Schlögl M. et al. Comparative performance of current definitions of sarcopenia against the prospective incidence of falls among community-dwelling seniors age 65 and older. *Osteoporos Int*. 2015;26(12):2793–2802. DOI: 10.1007/s00198-015-3194-y.
18. Steffl M., Bohannon R.W., Sontakova L., Tufano J.J., Shiells K., Holmerova I. Relationship between sarcopenia and physical activity in older people: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Interv. Aging*. 2017;12:835–845. DOI: 10.2147/CIA.S132940.
19. Kemmler W., von Stengel S., Schoene D. Longitudinal changes in muscle mass and function in older men at increased risk for sarcopenia – The FrOST-Study. *J. Frailty Aging*. 2019;8(2):57–61. DOI: 10.14283/jfa.2019.9.
20. Pedersen B.K. The disease of physical inactivity – and the role of myokines in muscle-fat cross talk. *J. Physiol.* 2009;587(23):5559–5568. DOI: 10.1113/jphysiol.2009.179515.
21. Morley J.E., Abbatecola A.M., Argiles J.M., Baracos V., Bauer J., Bhasin S. et al. Sarcopenia with limited mobility: an international consensus. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2011;12(6):403–409. DOI: 10.1016/j.jamda.2011.04.014.
22. Bahat G., Yilmaz O., Kılıç C., Oren M.M., Karan M.A. Performance of SARC-F in regard to sarcopenia definitions, muscle mass and functional measures. *J. Nutr. Health Aging*. 2018;22(8):898–903. DOI: 10.1007/S12603-018-1067-8.
23. Горопцова Н.В., Добровольская О.В., Ефремова А.О., Никитинская О.А. Диагностическая значимость опросника SARC-F и тестов оценки мышечной силы для выявления саркопении у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(6):678–682. DOI: 10.47360/1995-4484-2020-678-682.
24. Ishii S., Tanaka T., Shibasaki K., Ouchi Y., Kikutani T., Higashiguchi T. et al. Development of a simple screening test for sarcopenia in older adults. *Geriatr. Gerontol. Int*. 2014;14(Suppl.1):93–101. DOI: 10.1111/ggi.12197.
25. Beaudart C., McCloskey E., Bruyère O., Cesari M., Rolland Y., Rizzoli R. et al. Sarcopenia in daily practice: assessment and management. *BMC Geriatr*. 2016;16(1):170. DOI: 10.1186/s12877-016-0349-4.
26. Ibrahim K., May C., Patel H.P., Baxter M., Sayer A.A., Roberts H. A feasibility study of implementing grip strength measurement into routine hospital practice (GRIMP): study protocol. *Pilot Feasibility Stud*. 2016;2:27. DOI: 10.1186/s40814-016-0067-x.
27. Leong D.P., Teo K.K., Rangarajan S., Lopez-Jaramillo P., Avezum A. Jr., Orlandini A. et al. Prognostic value of grip strength: findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. *Lancet*. 2015;386(9990):266–273. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62000-6.
28. Petermann-Rocha F., Balntzi V., Gray S.R., Lara J., Ho F.K., Pell J.P. et al. Global prevalence of sarcopenia and severe sarcopenia: a systematic review and meta-analysis. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022;13(1):86–99. DOI: 10.1002/jcsm.12783.
29. Carrero J.J., Johansen K.L., Lindholm B., Stenvinkel P., Cuppari L., Avesani C.M. Screening for muscle wasting and dysfunction in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2016;90(1):53–66. DOI: 10.1016/j.kint.2016.02.025.
30. Смирнов А.В., Голубев Р.В., Коростелева Н.Ю., Румянцев А.И. Снижение физической работоспособности у больных, получающих заместительную почечную терапию: фокус на саркопению. *Нефрология*. 2017;21(4):9–29. DOI: 10.24884/1561-6274-2017-21-4-9-29.
31. Perkisas S., Baudry S., Bauer J., Beckwée D., De Cock A.-M., Hobbelen H. et al. Application of ultrasound for muscle assessment in sarcopenia: towards standardized measurements. *Eur. J. Med*. 2018;9(6):739–757. DOI: 10.1007/S41999-018-0104-9.
32. Tosato M., Marzetti E., Cesari M., Saveria G., Miller R.R., Bernabei R. et al. Measurement of muscle mass in sarcopenia: from imaging to biochemical markers. *Aging Clin. Exp. Res*. 2017; 9(1):19–27. DOI: 10.1007/s40520-016-0717-0.
33. Landi F., Onder G., Russo A., Liperoti R., Tosato M., Martone A.M. et al. Calf circumference, frailty and physical performance among older adults living in the community. *Clin. Nutr*. 2014;33(3):539–544. DOI: 10.1016/j.clnu.2013.07.013.
34. Maggio M., Ceda G.P., Ticinesi A., De Vita F., Gelmini G., Costantino C. et al. Instrumental and non-instrumental evaluation of 4-meter walking speed in older individuals. *PLoS One*. 2016;11(4):e0153583. DOI: 10.1371/journal.pone.0153583.
35. Podsiadlo D., Richardson S. The timed “Up & Go”: a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J. Am. Geriatr. Soc*. 1991;39(2):142–148. DOI: 10.1111/j.1532-5415.1991.tb01616.x.
36. Chumlea W.M.C., Cesari M., Evans W.J., Ferrucci L., Fielding R.A., Pahor M. et al. International working group on Sarcopenia. *J. Nutr. Health Aging*. 2011;15(6):450–455. DOI: 10.1007/s12603-011-0092-7.

37. Harimoto N., Shirabe K., Yamashita Y.I., Ikegami T., Yoshizumi T., Soejima Y. et al. Sarcopenia as a predictor of prognosis in patients following hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Br. J. Surg.* 2013;100(11):1523–1530. DOI: 10.1002/bjs.9258.
38. Liefers J.R., Bathe O.F., Fassbender K., Winget M., Baracos V.E. Sarcopenia is associated with postoperative infection and delayed recovery from colorectal cancer resection surgery. *Br. J. Cancer.* 2012;107(6):931–936. DOI: 10.1038/bjc.2012.350.
39. Reisinger K.W., van Vugt J.L., Tegels J.J., Snijders C., Hulsewé K.W.E., Hoofwijk A.G.M. et al. Functional compromise reflected by sarcopenia, frailty, and nutritional depletion predicts adverse postoperative outcome after colorectal cancer surgery. *Ann. Surg.* 2015;261(2):345–352. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000628.
40. Schaap L.A., van Schoor N.M., Lips P., Visser M. Associations of sarcopenia definitions, and their components, with the incidence of recurrent falling and fractures: the longitudinal aging study Amsterdam. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2018;73(9):1199–1204. DOI: 10.1093/gerona/glx245.
41. Kalyani R.R., Corriere M., Ferrucci L. Age-related and disease-related muscle loss: the effect of diabetes, obesity, and other diseases. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(10):819–829. DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70034-8.
42. McKendry J., Currier B.S., Lim C., Mcleod J.C., Thomas A.C.Q., Phillips S.M. Nutritional supplements to support resistance exercise in countering the sarcopenia of aging. *Nutrients.* 2020;12(7):2057. DOI: 10.3390/nu12072057.
43. Bauer J., Biolo G., Cederholm T., Cesari M., Cruz-Jentoft A.J., Morley J.E. et al. Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE Study Group. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2013;14(8):542–559. DOI: 10.1016/j.jamda.2013.05.021.
44. Denison H.J., Cooper C., Sayer A.A., Robinson S.M. Prevention and optimal management of sarcopenia: a review of combined exercise and nutrition interventions to improve muscle outcomes in older people. *Clin. Interv. Aging.* 2015;10:859–869. DOI: 10.2147/CIA.S55842.
45. Beaudart C., Buckinx F., Rabenda V., Gillain S., Cavalier E., Slomian J. et al. The effects of vitamin D on skeletal muscle strength, muscle mass and muscle power: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014;99(11):4336–4345. DOI: 10.1210/jc.2014-1742.
46. Liu X., Yue J. Precision intervention for sarcopenia. *Precis. Clin. Med.* 2022;5(2):pbac013. DOI: 10.1093/pccmedi/pbac013.
47. Son J., Ryu J., Ahn S., Kim E.J., Lee J.A., Kim Y. Effects of 4-week intensive active-resistive training with an EMG-based exoskeleton robot on muscle strength in older people: a pilot study. *Biomed. Res. Int.* 2016;2016:1256958. DOI: 10.1155/2016/1256958.
48. Sakuma K., Yamaguchi A. Sarcopenia and age-related endocrine function. *Int. J. Endocrinol.* 2012;2012:127362. DOI: 10.1155/2012/127362.
49. Meriggioli M.N., Roubenoff R. Prospect for pharmacological therapies to treat skeletal muscle dysfunction. *Calcif. Tissue Int.* 2015;96(3):234–242. DOI: 10.1007/s00223-014-9926-8.
50. Morley J.E. Should frailty be treated with testosterone? *Aging Male.* 2011;14(1):1–3. DOI: 10.3109/13685538.2010.502271.
51. Gryson C., Ratel S., Rance M., Penando S., Bonhomme C., Le Ruyet P. et al. Four-month course of soluble milk proteins interacts with exercise to improve muscle strength and delay fatigue in elderly participants. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2014;15(12):958.e1–958.e9. DOI: 10.1016/j.jamda.2014.09.011.
52. Rondanelli M., Miccono A., Peroni G., Guerriero F., Morazzoni P., Riva A. et al. A systematic review on the effects of botanicals on skeletal muscle health in order to prevent sarcopenia. *Evid. Based Complement Alternat. Med.* 2016;2016:5970367. DOI: 10.1155/2016/5970367.
53. Argilés J.M., Stemmler B. The potential of ghrelin in the treatment of cancer cachexia. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2013;13(1):67–76. DOI: 10.1517/14712598.2013.727390.
54. Yoo J.I., Chung H.J., Kim B.G., Jung Y.K., Baek K.W., Song M.G. et al. Comparative analysis of the association between various serum vitamin D biomarkers and sarcopenia. *J. Clin. Lab. Anal.* 2021;35(9):e23946. DOI: 10.1002/jcla.23946.
55. Hwee D.T., Kennedy A., Ryans J., Russell A.J., Jia Z., Hinken A.C. et al. Fast skeletal muscle troponin activator tirasemtiv increases muscle function and performance in the B6SJL-SOD1G93A ALS mouse model. *PLoS One.* 2014;9(5):e96921. DOI: 10.1371/journal.pone.0096921.
56. World Health Organization. World report on aging and health. URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186463/9789240694811_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y

Информация об авторах

Бикбаева Галия Равильевна – доцент, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии, эндокринологии, ОмГМУ, г. Омск, galiya1976@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9252-9152>

Ливзан Мария Анатольевна – д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, зав. кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, ректор ОмГМУ, г. Омск, mlivzan@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6581-7017>

Тихонова Дарья Владимировна – студентка 6-го курса, ОмГМУ, г. Омск, nobrainnogain@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0396-7853>

(✉) **Бикбаева Галия Равильевна**, galiya1976@mail.ru

Поступила в редакцию 21.01.2023;
одобрена после рецензирования 31.01.2023;
принята к публикации 16.02.2023

УДК 616.124.2:577.322

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-3-98-109>

Роль белков эндосаркомерного скелета в механизмах диастолической дисфункции левого желудочка: фокус на титин

Калюжин В.В.¹, Тепляков А.Т.², Беспалова И.Д.¹, Калюжина Е.В.¹, Черногорюк Г.Э.¹, Терентьева Н.Н.³, Гракова Е.В.², Копьева К.В.², Усов В.Ю.², Гарганеева Н.П.¹, Лившиц И.К.¹, Петрова И.В.¹, Ласукова Т.В.¹

¹ Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, Томск, Московский тракт, 2

² Научно-исследовательский институт (НИИ) кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук
Россия, 634012, Томск, ул. Киевская, 111а

³ Сургутский государственный университет (СурГУ)
Россия, 628412, Сургут, пр. Ленина, 1

РЕЗЮМЕ

Признание того, что изолированная диастолическая дисфункция (ДД) левого желудочка (ЛЖ) лежит в основе примерно 50% всех случаев сердечной недостаточности, требует глубокого понимания ее основных механизмов, чтобы можно было разработать эффективные диагностические и терапевтические стратегии. Несмотря на то, что в настоящее время достаточно много известно о механизмах, лежащих в основе ДД, немало важных вопросов, касающихся патофизиологии диастолы, еще ожидают своего решения. В частности, нуждается в уточнении роль патологии эндосаркомерного скелета в ухудшении так называемых активных (релаксация миокарда ЛЖ и тесно связанный с ней в здоровом сердце атриовентрикулярный градиент давления в начале диастолы) и пассивных (миокардиальная жесткость) характеристик диастолы.

В лекции кратко рассматривается сложная иерархия механизмов ДД (от саркомера до целого сердца) и обсуждается участие в последних гигантского белка титина, который является основной детерминантой внутриклеточной жесткости. Лежащие в основе ДД нарушение активного расслабления миокарда и ухудшение податливости его стенки при широком спектре патологических состояний (перегрузка давлением, ишемия, воспаление, кардиотоксические воздействия, окислительный стресс и др.) могут объясняться смещением экспрессии титина в сторону его более жесткой N2B-изоформы, гипофосфорилированием протеинкиназами A и G или дефосфорилированием серин/треонин фосфатазой 5 ее молекулы в сегменте растяжимой части белка, содержащим уникальную N2B последовательность, гиперфосфорилированием PEVK элементов титина протеинкиназой C, а также нарушением Ca^{2+} -зависимого титин-актинового взаимодействия.

Результаты расшифровки этих механизмов могут стать инструментом для разработки новых подходов к направленной коррекции не имеющей эффективного лечения диастолической сердечной недостаточности, с одной стороны, и ключом для понимания саногенных эффектов препаратов, уже применяемых для терапии хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса ЛЖ – с другой.

Ключевые слова: сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, диастолическая сердечная недостаточность, левый желудочек, диастолическая дисфункция, механизмы, эндосаркомерный скелет, титин, альтернативный сплайсинг, посттрансляционная модификация

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: Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Беспалова И.Д., Калюжина Е.В., Черногорюк Г.Э., Терентьева Н.Н., Гракова Е.В., Копьева К.В., Усов В.Ю., Гарганеева Н.П., Лившиц И.К., Петрова И.В., Ласукова Т.В. Роль белков эндосаркомерного скелета в механизмах диастолической дисфункции левого желудочка: фокус на титин. *Бюллетень сибирской медицины*. 2023;22(3):98–109. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-3-98-109>.

The role of endosarcomeric cytoskeleton proteins in the mechanisms of left ventricular diastolic dysfunction: focus on titin

Kalyuzhin V.V.¹, Teplyakov A.T.², Bepalova I.D.¹, Kalyuzhina E.V.¹, Chernogoryuk G.E.¹, Terentyeva N.N.³, Grakova E.V.², Kopeva K.V.², Usov V.Yu.², Garganeeva N.P.¹, Livshits I.K.¹, Petrova I.V.¹, Lasukova T.V.¹

¹ Siberian State Medical University

2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

² Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMС) of the Russian Academy of Sciences

111a, Kievskaya Str., Tomsk, 634012, Russian Federation

³ Surgut State University

1, Lenina Av., Surgut, 628412, Russian Federation

ABSTRACT

Recognizing the fact that isolated left ventricular (LV) diastolic dysfunction (DD) underlies approximately 50% of all heart failure cases requires a deep understanding of its principal mechanisms so that effective diagnostic and treatment strategies can be developed. Despite abundance of knowledge about the mechanisms underlying DD, many important questions regarding the pathophysiology of diastole remain unresolved. In particular, the role of endosarcomeric cytoskeleton pathology in the deterioration of the so-called active (relaxation of the LV myocardium and the atrioventricular pressure gradient at the beginning of diastole, closely related to it in a healthy heart) and passive (myocardial stiffness) characteristics of diastole needs to be clarified.

The lecture briefly discusses the complex hierarchy of DD mechanisms (from the sarcomere to the whole heart) and covers the role of the giant protein titin in the latter, which is the main determinant of intracellular stiffness. Impairment of myocardial relaxation and deterioration of its wall compliance under a wide range of pathological conditions (pressure overload, ischemia, inflammation, cardiotoxic effects, oxidative stress, etc.) underlying DD can be explained by a shift in titin expression toward its more rigid N2B isoform, hypophosphorylation by protein kinases A and G or dephosphorylation by serine / threonine phosphatase 5 of its molecule in the extensible protein segment containing a unique N2B sequence, hyperphosphorylation of PEVK regions of titin by protein kinase C, as well as inhibition of the Ca²⁺-dependent titin – actin interaction.

The results of deciphering these mechanisms can become a tool for developing new approaches to targeted therapy for diastolic heart failure that currently does not have effective treatment, on the one hand, and the key to understanding the therapeutic effects of drugs already used to treat chronic heart failure with preserved LV ejection fraction, on the other hand.

Keywords: heart failure with preserved ejection fraction, diastolic heart failure, left ventricle, diastolic dysfunction, mechanisms, endosarcomeric cytoskeleton, titin, alternative splicing, post-translational modification

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: Kalyuzhin V.V., Teplyakov A.T., Bepalova I.D., Kalyuzhina E.V., Chernogoryuk G.E., Terentyeva N.N.3, Grakova E.V., Kopeva K.V., Usov V.Yu., Garganeeva N.P., Livshits I.K., Petrova I.V., Lasukova T.V. The role of endosarcomeric cytoskeleton proteins in the mechanisms of left ventricular diastolic dysfunction: focus on titin. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2023;22(3):98–109. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-3-98-109>.

ВВЕДЕНИЕ

Диастолическая дисфункция (ДД) левого желудочка (ЛЖ) нередко обозначается как ключевое звено сердечно-сосудистого континуума, завершающегося развитием клинически выраженной хронической сердечной недостаточности (ХСН) не только при повсеместно распространенных болезнях сердца и сосудов (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия) [1–6], но и при экзотической для многих регионов мира патологии, в частности эндемических заболеваниях паразитарной природы (например, болезни Шагаса и описторхозе) [7–11].

Интактная диастолическая функция желудочков сердца является важным условием поддержания нормального уровня кровообращения, направленного на максимально полное удовлетворение метаболических потребностей тканей организма, за счет обеспечения баланса между ударным объемом и количеством крови, поступающим в желудочки в диастолу, не только на макро-, но и микровременных интервалах, несмотря на то, что в организме непрерывно возникают ситуации, приводящие к модификации условий как притока крови к сердцу, так и ее изгнания. В то время как ДД закономерно приводит к повышению уровня давления наполнения сердца, с одной стороны, и рано или поздно негативно сказывается на эффективности систолы желудочка – с другой [12–14].

Признание того, что изолированная ДД ЛЖ лежит в основе примерно 50% всех случаев сердечной недостаточности, имеющей бедную доказательную базу возможности улучшения прогноза, требует глубокого понимания ее основных механизмов, чтобы можно было разработать эффективные диагностические и терапевтические стратегии [13, 15–21].

Несмотря на то, что в настоящее время достаточно много известно о механизмах ДД ЛЖ, немало важных вопросов, касающихся патофизиологии диастолы, еще ожидают своего решения. В частности, нуждается в уточнении роль патологии белков эндосаркомерного скелета в ухудшении так называемых активных (релаксация миокарда желудочка и тесно связанный с ней в здоровом сердце атриовентрикулярный градиент давления в начале диастолы) и пассивных (миокардиальная жесткость) характеристик диастолы [22–26].

Целью настоящей лекции является обсуждение роли патологии белков эндосаркомерного скелета в механизмах ДД ЛЖ, имеющих сложную для понимания иерархию.

ИЕРАРХИЯ МЕХАНИЗМОВ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ

Иерархия основных механизмов ДД (от саркомера до целого сердца) в самом общем виде представлена в таблице.

Таблица

Иерархия основных механизмов нарушения наполнения желудочков сердца [27]	
Уровень изменений	Примечание
Миофибриллы (саркомеры)	На уровне миофибрилл повышенная жесткость и нарушение расслабления могут быть следствием модификации белков, входящих в состав толстых и тонких филамент, эндосаркомерного скелета (в частности, титин, небулин, α -актинин 2, миомезин), а также миозин-связывающего белка С [28–32]
Кардиомиоцит	На уровне кардиомиоцита важную роль в патогенезе играют система ионного (Ca^{2+}) транспорта и взаимодействие миофибрилл [33]. При этом имеет существенное значение изменение состояния системы мембранных внутриклеточных каналов (например, рецепторы риаподина второго типа), белков аптейка кальция саркоплазматическим ретикулумом (фосфоламбан, Ca^{2+} -АТФаза саркоплазматического ретикулума), сарколеммного ионного обменника (натрий-кальциевый обменник) и ионных помп (Na^+/K^+ -АТФаза) [34–37]
Экстрацеллюлярный матрикс	Диастолические свойства желудочка непосредственно связаны с состоянием белков экстрацеллюлярного матрикса (коллагены, протеогликаны/гликозаминогликаны, эластин, фибронектин, ламинин и некоторых другие гликопротеины). Превалирующим гликопротеином внеклеточного матрикса является коллаген, волокна которого окружают каждый миоцит и обеспечивают связи мышечных волокон (эндомизий окружает и соединяет между собой отдельные кардиомиоциты, перимизиальные волокна разделяют кардиомиоциты на группы, эпимизий окружает и группирует большое количество мышечных волокон, например сосочковые мышцы) [38]. Являющаяся спутником многих заболеваний сердечно-сосудистой системы структурная перестройка экстрацеллюлярного матрикса, характеризующаяся увеличением общего содержания коллагена и изменением баланса его типов (снижение содержания «эластичного» коллагена III типа и увеличение содержания «жесткого» коллагена I типа, молекулы которого сшиты поперечными связями), закономерно приводит к депрессии податливости миокарда [39]
Сердце	На органном уровне на наполнение желудочка влияют параметры системной и внутрисердечной гемодинамики (например, изменение постнагрузки, наличие и выраженность дефектов перегородок, а также недостаточности клапанов), геометрические факторы (тип ремоделирования желудочка во многом детерминирует камерную и миокардиальную жесткость) и внешние ограничения (констриктивный перикардит, выпот в сердечную сорочку). Под ДД подразумевают такое патологическое состояние, когда желудочек не может принимать кровь под низким давлением и наполняться без компенсаторного повышения давления в предсердии вследствие нарушения активного

Уровень изменений	Примечание
Сердце	расслабления миокарда и (или) ухудшения податливости его стенки [39, 40]. Следует различать сердечную недостаточность, которая развилась вследствие первичного нарушения активного расслабления миокарда желудочка и (или) ухудшения податливости его стенки, от таковой, когда нарушение наполнения сердца, лежащее в ее основе, не является результатом ДД миокарда желудочка [41]. Под определение ДД ЛЖ не попадают пациенты с митральным стенозом, у которых нарушение заполнения желудочка и повышение давления в левом предсердии обусловлены механическим препятствием току крови на уровне левого предсердно-желудочкового клапана [42]. Аналогичное суждение можно сделать и по отношению к констриктивному перикардиту или выпоту в сердечную сорочку [16, 43]. Поскольку при этой патологии нарушение расслабления миокарда и (или) повышение миокардиальной жесткости исходно отсутствуют, после своевременной коррекции (например, вальвулотомии или эффективного удаления перикардиального выпота) ЛЖ вновь обретает способность принимать кровь под низким давлением и наполняться без компенсаторного повышения давления в левом предсердии [16]

Так как механизмы развития и прогрессирования диастолической сердечной недостаточности имеют сложную иерархию, можно сделать обоснованное предположение, что ее первичная и вторичная профилактика будет эффективной только при сбалансированном (многогранном) влиянии на различные звенья патогенеза [27]. При этом следует учитывать и этиологическую неоднородность сердечной недостаточности, которая может быть вызвана абсолютно любым заболеванием сердечно-сосудистой системы, особенности патогенеза которого, несомненно, откладывают отпечаток на механизмы и, что очень важно, последовательность развития нарушений активного расслабления миокарда и повышения его жесткости [12, 44–48]. Тем не менее в большинстве случаев патология диастолического расслабления обычно предшествует повышению жесткости миокарда желудочка [14, 42, 49]. Падение сердечного выброса, как правило, присоединяется позднее и оно фактически неизбежно в ситуации с тяжелой ДД, так как нарушение наполнения в конце концов приводит к снижению значения сердечного индекса [42, 50, 51].

Высокую диастолическую жесткость поврежденного миокарда стереотипно связывают со структурной перестройкой экстрацеллюлярного матрикса, характеризующейся изменениями качественных и количественных характеристик белков интерстиция (прежде всего коллагена), но при развитии ДД, по-видимому, не меньшее значение имеют модификации белков, входящих в состав эндосаркомерного скелета [52–54].

ТИТИН И ЕГО РОЛЬ В МЕХАНИЗМАХ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Существенным отличием миокарда от скелетных мышц, сокращение которых в норме может быть длительным, является то, что в мышечном волокне сердца сокращение всегда закономерно обрывается,

и неизбежно наступающее расслабление не может быть предотвращено даже при искусственном продолжении времени возбуждения клеток. Такая особенность миокарда обусловлена необходимостью обязательного расслабления для снижения давления в желудочках, без чего невозможно их заполнение кровью из венозного русла в диастолу. Полное восстановление длины характерно даже для изолированных кардиомиоцитов, не испытывающих никакой нагрузки.

Это эластическое распрямление миофибрилл (elastic recoil) может быть объяснено существованием в них неких упругих образований, сжимающихся при укорочении и распрямляющихся при расслаблении [51, 54]. Аналогичным образом эластичные структуры миокарда придают ему большую, чем в скелетной мышце, упругость, защищающую саркомеры от перерастяжения, теоретически возможного при перегрузке объемом крови. В мышечном волокне сердца даже при растяжении с большой силой, не встречающейся в физиологических условиях, длина саркомера возрастает весьма умеренно, что препятствует полному выдвигению актиновых нитей из контакта с миозином [54]. Эластиновые и коллагеновые волокна внеклеточного матрикса сами по себе плохо подходят на эту роль, так как эластин растягивается только под действием достаточно большой силы, а коллагеновые белки практически нерастяжимы (внеклеточный матрикс берет на себя нагрузку лишь при растяжении больших степеней) [54].

Значительно меньшая растяжимость изолированной сердечной мышцы по сравнению со скелетной во многом объясняется наличием у кардиомиоцита хорошо развитого эндосаркомерного скелета. Известно несколько белков эндосаркомерного скелета, состояние которых может определять упругость мышечного волокна сердца: титин (также известный как коннектин), небулин, α -актинин, миомезин и другие [32, 55–57], но основной детерминантой внутриклеточной жесткости является титин,

который в физиологическом диапазоне длины саркомера (1,9–2,2 мкм) на 90% обуславливает пассивное напряжение кардиомиоцита (упругость титина в миокарде в 20 раз выше чем в скелетной мышце) [27, 53, 58–60].

Титин – самый большой из известных одиночных пептидов, состоящий из последовательности примерно 30 тыс. аминокислот, на перечисление которых ушла бы треть объема данного выпуска журнала «Бюллетень сибирской медицины». С учетом молекулярной массы, приблизительно равной 3 МДа (до 18% от всех белков миокарда), его не случайно именуют гигантским [54, 61, 62].

Титин своим N-концом заанкерен в Z-линии, располагается в I-полосе (светлая полоса саркомера, которая подвергается удлинению при растяжении мышцы) как эластическая пружина и крепится в А-полосе к миозину (каждая миозиновая нить связывает шесть молекул титина) своим С-концом (рис.), охватывая фактически половину саркомера [51, 63]. При укорочении (меньше ненагруженной, «пассивной» длины) саркомера происходит «сжатие» эластической пружины в I-полосе (рис., а), а при растяжении саркомера титин оказывает сопротивление, выражающееся в создании напряжения покоя (рис., б).

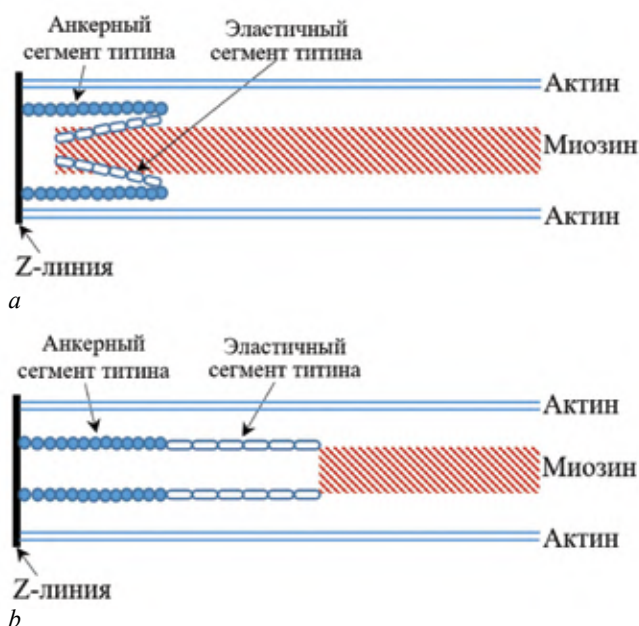


Рисунок. Титин I-полосы саркомера (упрощенная схема) (адаптировано из [63]): а – систола; б – диастола. Масштаб не соблюден. Для простоты показаны только две тонкие филаменты (актин) и две молекулы титина на толстую нить (миозин), а титин А-полосы и головки миозина опущены. Короткий неэластичный сегмент титина I-полосы, расположенный на границе светлой и темной полос саркомера, и регуляторные белки тонкой нити также опущены

Во время систолы, когда титин испытывает компрессию, накапливается потенциальная энергия, а в ходе диастолы он, действуя подобно пружине (сила эластической отдачи), расходует эту энергию (так называемая восстанавливающая сила), чтобы восстановить исходную длину саркомера, в результате чего миокард стремительно «расправляется» и кровь засасывается в полость ЛЖ, так как в начале диастолы изменение объема ЛЖ опережает поступление в него крови. На другом полюсе цикла «сжатие – растяжение» в начале систолы растянутый гигантский белок, накопивший к концу диастолы упругую потенциальную энергию, трансформирует ее в кинетическую. Это, наряду с обеспечиваемой упругими компонентами титина оптимальной длиной саркомера в диастолу, при которой в соответствии с законом Франка – Старлинга достигается максимальная сила сокращения, крайне важно для поддержания систолической функции кардиомиоцита, которая, впрочем, не является предметом рассмотрения в настоящей лекции [51, 54, 64–66].

В структуре титина выделяют: 1) последовательно соединенные иммуноглобулин-подобные домены (Ig-сегменты), которые идентифицируются в проксимальной (близкой к Z-линии), промежуточной (альтернативно сплайсированы только в N2BA-изоформе) и дистальной части (близкой к А-полосе) белка; 2) сегмент, состоящий из остатков пролина, глутаминовой кислоты, валина и лизина (PEVK); 3) уникальную (обнаруживается в миокарде, но не в скелетных мышцах) последовательность N2B, к которой в изоформе N2BA добавляется элемент N2A, аналогичный тому, который находится в скелетной мышце [54, 63, 67].

Эластичность молекул титина, от которой зависят как активные (релаксация), так и пассивные (жесткость) характеристики миокарда желудочка в диастолу, определяется длиной и композицией сегментов так называемой растяжимой части белка в I-полосе. Описаны две основные изоформы титина: короткая (в миокарде человека до 26 926 аминокислот) и жесткая N2B-изоформа, которая имеет короткий растяжимый сегмент в I-полосе (из-за меньшей длины при растяжении саркомера создается более высокое сопротивление), и более податливая N2BA-изоформа, насчитывающая до 34 350 аминокислот, с длинным эластичным сегментом, отличающаяся большим содержанием иммуноглобулиновых (наиболее растяжимые) и PEVK (более упругие) элементов, а также наличием последовательности N2A [20, 25, 54, 63].

Существует видовая специфичность экспрессии изоформного профиля: N2B-изоформа доминирует у

грызунов (отношение N2BA/N2B составляет 20 : 80), а N2BA – у большинства крупных млекопитающих, а также у человека (значение отношения N2BA/N2B колеблется от 60 : 40 до 80 : 20). При этом возможно сосуществование двух изоформ в одном саркомере, каждая из которых функционирует самостоятельно. Коэкспрессия изоформ в различных соотношениях приводит к модуляции пассивных механических свойств саркомера и позволяет регулировать параметры диастолы [54, 68].

Сдвиг экспрессии в сторону N2B-изоформы может определить повышение диастолической жесткости желудочка. Более того, экспрессия различных форм титина (N2BA и N2B) во многом определяет вариант ремоделирования миокарда, развивающегося при многообразных формах повреждения и перегрузки миокарда: по типу эксцентрической и концентрической гипертрофии (концентрического ремоделирования), для которых характерно формирование классической систолической и диастолической ХСН соответственно [53, 69–72].

В эксперименте (сердечная недостаточность у собак, вызванная ускоренной кардиостимуляцией; спонтанная системная артериальная гипертензия у крыс) повышение диастолической миокардиальной жесткости ассоциировано с усилением экспрессии N2B-изоформы титина (более жесткой), тогда как при экспериментальном инфаркте у крыс и у пациентов с терминальной стадией ишемической кардиомиопатии более выражена экспрессия N2BA (изоформы, иногда называемой фетальной) [73–76]. Хотя результаты научных исследований, направленных на выявление взаимосвязи между изоформами титина и миокардиальной жесткостью, в целом хорошо согласуются между собой, механизмы, которые приводят к изоформному сдвигу при сердечной недостаточности, остаются не до конца ясными [27, 30, 77, 78].

Очевидно, что структурная перестройка саркомера, лежащая в основе долговременной адаптации, зависит от вида перегрузки (объемом или давлением) или повреждения (ишемическое, метаболическое или кардиотоксическое) миокарда и требует перестройки процесса альтернативного сплайсинга [54, 76]. Когда ситуация требует увеличенного ударного объема (например, при недостаточности аортального клапана или утрате значительной части жизнеспособных кардиомиоцитов вследствие инфаркта миокарда), соотношение N2BA/N2B смещается в сторону длинной (N2BA) изоформы титина. Напротив, если нагрузка имеет преимущественно «силовой» характер (в частности, при системной артериальной гипертензии, обструкции выносящего тракта ЛЖ или стенозе аорты), соотношение смещается в

сторону короткой более жесткой N2B-изоформы титина [54]. Последний сценарий, при котором роль репрессора выполняет РНК-связывающий мотивный белок 20 (RBM20), является классическим для развития ДД и сердечной недостаточности с сохраненной ФВ ЛЖ [31, 39].

Однако это в эксперименте можно воспроизвести какой-то сценарий в чистом виде, но в клинической практике у пациента с коморбидной патологией нередко наблюдается комбинированный тип повреждения и перегрузки миокарда (например, у больного с дисфункцией сосочковой мышцы и относительной недостаточностью митрального клапана в исходе инфаркта миокарда, развившегося на фоне метаболического синдрома), усложняя для понимания и без того достаточно запутанную ситуацию с механизмами перестройки альтернативного сплайсинга. Впрочем, ясно, что итоговый вектор перестройки альтернативного сплайсинга будет определяться характеристикой доминирующего механического напряжения миокарда, важным сенсором которого опять же является титин вместе с другими белками эндосаркомерного скелета, с которыми он взаимодействует своим N-концом в Z-линии (α -актинин, телетонин и другие) и C-концом в А-полосе (например, миомезин), а также в I-полосе и М-линии (например, обскурин), являющихся важными точками механотрансдукции [32, 53, 54, 76, 79]. Изменение экспрессии многочисленных белков, связанных с механотрансдукцией на основе титина (например, CryAB, ANKRD1, мышечный LIM-белок, p42, Camk2d, p62, Nbr1, FHLs), позволяет регулировать миокардиальную жесткость [54, 80, 81].

Функциональное состояние щитовидной и поджелудочной железы также влияет на жесткость саркомера. Изменение изоформного паттерна в пользу более жесткого N2B-титина может быть вызвано гиперфункцией щитовидной железы и гиперинсулинемией, при которых активируется ось фосфатидилинозитол-3-киназа / протеинкиназа B / mTOR с повышением транскрипции RBM20. И наоборот, низкий уровень трийодтиронина и инсулина способствует сдвигу изоформного паттерна в сторону податливого N2BA-титина [79, 82–85]. Другой гормон ангиотензин II, требующий коррекции, маладаптивный хронический профицит активности которого наблюдается при диастолической сердечной недостаточности [19, 86, 87], повышает жесткость миокарда, влияя на изоформный профиль титина, активируя сигнальный путь митоген-активируемой протеинкиназы/ELK1 и увеличивая транскрипцию RBM20 [88].

Изменения в экспрессии изоформ титина происходят в масштабе времени от дней до недель, но кор-

ректировка вклада титина в пассивное напряжение миокарда также может происходить быстро (даже в пределах одного кардиоцикла) [80]. Что касается кратковременной модуляции эластичности кардиомиоцита, то механизмы быстрой адаптации миокарда при варьировании гемодинамических требований к сердцу (например, при физической нагрузке), когда для удовлетворения метаболических потребностей тканей организма необходимо стремительно изменить параметры изгнания крови и ее притока, тесно связаны с посттрансляционной модификацией титина [67].

Катехоламины, оксид азота и натрийуретические пептиды способны снижать жесткость титиновых пружин, молниеносно модулируя диастолическую функцию. Так, β 1-адренергические агонисты активируют сигнальный путь через протеинкиназу А (цАМФ-зависимая), которая фосфорилирует молекулу титина в сегменте растяжимой части белка I-полосы, содержащем N2B-уникальную последовательность (влияние на PEVK элементы может приводить к противоположному эффекту), главным образом в изоформе N2B (упругость N2BA-изоформы повышается), в результате чего ослабляется ее упругость, а следовательно, увеличивается растяжимость миокарда, способствуя лучшему наполнению желудочка [54, 79]. Оксид азота и натрийуретические пептиды модулируют упругость титина в том же направлении при участии другого вторичного мессенджера – зависимой от цГМФ протеинкиназы G, которая наряду с протеиназой А конкурентно фосфорилирует одинаковый сайт в структуре N2B [54, 67, 89, 90]. Кроме обозначенных протеинкиназ, аналогичным действием на растяжимость (повышение) титина обладают протеинкиназа CaMKII, а также протеинкиназа D, которая также фосфорилирует молекулу титина в сегменте, содержащем N2B-уникальную последовательность [54, 91].

Фосфорилирует молекулу титина в сегменте растяжимой части белка I-полосы также протеинкиназа С. Но, в отличие от упомянутых выше протеинкиназ А и G, фосфорилирование PEVK элементов титина протеинкиназой С (например, при стимуляции α_1 -адренорецепторов), экспрессия которой повышена при широком спектре патологических состояний (гипертрофия миокарда, сердечная недостаточность с сохраненной ФВ ЛЖ) и заболеваний сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь), сопровождается повышением упругости миокарда [54, 92–94].

Нарушение фосфорилирования отдельных частей молекулы титина или активацию под влиянием некоторых факторов (например, шаперона Hsp90,

индукторов и продуктов окислительного стресса или провоспалительных цитокинов) ее дефосфорилирования серин/треонин фосфатазой 5 относят к титин-зависимым механизмам развития повышения жесткости миокарда и диастолической сердечной недостаточности [12, 49, 53, 54, 95–98]. Поскольку дифференцированные сегменты отдельных изоформ титина в растяжимой части I-полосы могут фосфорилироваться различными протеинкиназами, что приводит к неодинаковым эффектам, выяснение статуса фосфорилирования титина важно, когда требуется всестороннее понимание механизмов изменения жесткости миокарда при развитии сердечной недостаточности с сохраненной ФВ ЛЖ [80, 99].

Диастолическая жесткость кардиомиоцита оказывается не только производной от длины (податливости) титина, но также определяется титин-актиновым взаимодействием, которое является Ca^{2+} -зависимым. Так, описана зависимость пассивного напряжения миокарда от концентрации Ca^{2+} , сопряженная со способностью доменов PEVK титина I-полосы связываться с актином при повышенной концентрации макроэлемента, приводящей к замедлению скольжения между титином и актином [54]. Хорошо известно, что альтерация регулирующих обмен Ca^{2+} протеинов, таких как Ca^{2+} -АТФазы саркоплазматического ретикулума, его модулятора фосфоламбана, иных каналов саркоплазматического ретикулума и их модуляторов (например, FK-506-связывающий белок 12.6) и $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменника, сопровождается облигатным нарушением выведения Ca^{2+} из цитозоля и в итоге замедлением релаксации [27, 100, 101]. Наконец, титинзависимая диастолическая упругость может определяться работой активирующихся при растяжении калиевых каналов, дисфункция (в том числе генетически детерминированная) которых способна повышать риск развития ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ [102–104].

Острое и хроническое повышение пассивной жесткости титина приводит к росту его механической деформации и потенциально приближает срок его деградации (период полужизни может колебаться от нескольких часов до двух-трех дней), многоступенчатый процесс которой является очень сложным для понимания. Обсуждается роль убиквитин-протеасомной и аутофагосомнолизосомальной (аутофагия) систем, протеаз, таких как кальпаины и матриксная металлопротеиназа 2, а также белков теплового шока, но на сегодняшний день точные механизмы деградации/протекции молекулы титина, учитывая ее впечатляющую массу и длину (около 1 мкм), до конца не изучены [23, 78].

Таким образом, лежащие в основе ДД нарушение активного расслабления миокарда и ухудшение податливости его стенки при широком спектре патологических состояний (перегрузка давлением, ишемия, воспаление, кардиотоксические воздействия, окислительный стресс и др.) могут объясняться смещением экспрессии титина в сторону его более жесткой N2B-изоформы, гипофосфорилированием протеинкиназами A и G или дефосфорилированием серин/треонин фосфатазой 5 ее молекулы в сегменте растяжимой части белка, содержащем уникальную N2B последовательность, гиперфосфорилированием PEVK элементов титина протеинкиназой C, а также нарушением Ca^{2+} -зависимого титин-актинового взаимодействия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Маладаптивные сдвиги альтернативного сплайсинга титина и патология его посттрансляционной модификации, сопряженные с нарушением активного расслабления миокарда и (или) ухудшением податливости его стенки, являются ключевыми механизмами развития ДД ЛЖ и диастолической сердечной недостаточности. Результаты расшифровки этих механизмов могут стать инструментом для разработки новых подходов к направленной коррекции, не имеющей эффективного лечения диастолической сердечной недостаточности, с одной стороны, и ключем для понимания саногенных эффектов препаратов, уже применяемых для терапии ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, – с другой.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Nazário Leão R., Marques da Silva P. Diastolic dysfunction in hypertension. *Hipertens. Riesgo Vasc.* 2017;34(3):128–139. DOI: 10.1016/j.hipert.2017.01.001.
2. Samuel T.J., Beaudry R., Sarma S., Zaha V., Haykowsky M.J., Nelson M.D. Diastolic stress testing along the heart failure continuum. *Curr. Heart Fail. Rep.* 2018;15(6):332–339. DOI: 10.1007/s11897-018-0409-5.
3. Bayes-Genis A., Bisbal F., Núñez J., Santas E., Lupón J., Rossignol P. et al. Transitioning from preclinical to clinical heart failure with preserved ejection fraction: a mechanistic approach. *J. Clin. Med.* 2020Apr.13;9(4):1110. DOI: 10.3390/jcm9041110.
4. Ge H. Is diastolic dysfunction a new windsock in the risk stratification of patients with coronary heart disease? *Int. J. Cardiol.* 2022Jan.1;346:103–104. DOI: 10.1016/j.ijcard.2021.11.037.
5. Bertacchini F., Agabiti Rosei C., Buso G., Cappellini S., Stassaldi D., Aggiusti C. et al. Subclinical HMOD in hypertension: left ventricular diastolic dysfunction. *High Blood Press. Cardiovasc. Prev.* 2022Nov.10. DOI: 10.1007/s40292-022-00548-z.
6. Zhou D., Yan M., Cheng Q., Feng X., Tang S., Feng Y. Prevalence and prognosis of left ventricular diastolic dysfunction in community hypertension patients. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2022Jun.13;22(1):265. DOI: 10.1186/s12872-022-02709-3.
7. Cianciulli T.F., Saccheri M.C., Papantoniou A., Méndez R.J., Gagliardi J.A., Prado N.G. et al. Use of tissue doppler imaging for the early detection of myocardial dysfunction in patients with the indeterminate form of Chagas disease. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2020Feb.21;53:e20190457. DOI: 10.1590/0037-8682-0457-2019.
8. Echeverría L.E., Gómez-Ochoa S.A., Rojas L.Z., García-Rueda K.A., López-Aldana P., Muka T. et al. Cardiovascular biomarkers and diastolic dysfunction in patients with chronic chagas cardiomyopathy. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021Nov.29;8:751415. DOI: 10.3389/fcvm.2021.751415.
9. Saraiva R.M., Mediano M.F.F., Quintana M.S.B., Sperandio da Silva G.M., Costa A.R., Sousa A.S. et al. Two-dimensional strain derived parameters provide independent predictors of progression to Chagas cardiomyopathy and mortality in patients with Chagas disease. *Int. J. Cardiol. Heart Vasc.* 2022Jan.10;38:100955. DOI: 10.1016/j.ijcha.2022.100955.
10. Калюжин В.В., Кулаков Ю.А. Соотношения вегетативных, эмоциональных и соматических нарушений при хроническом описторхозе. *Клиническая медицина.* 1996;74(6):27–29.
11. Хардикова С.А., Берендеева Е.П., Калюжин В.В., Белобородова Э.И. Диастолическая дисфункция левого желудочка у больных псориазом на фоне хронического описторхоза до и после антигельминтной терапии. *Клиническая медицина.* 2009;87(10):29–32.
12. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Рязанцева Н.В., Вечерский Ю.Ю., Хлапов А.П., Колесников Р.Н. Диастола сердца. *Физиология и клиническая патофизиология.* Томск: Изд-во ТПУ, 2007: 212.
13. Ferreira-Martins J., Leite-Moreira A.F. Physiologic basis and pathophysiologic implications of the diastolic properties of the cardiac muscle. *J. Biomed. Biotechnol.* 2010;2010:807084. DOI: 10.1155/2010/807084.
14. Janssen P.M.L. Myocardial relaxation in human heart failure: Why sarcomere kinetics should be center-stage. *Arch. Biochem. Biophys.* 2019;661:145–148. DOI: 10.1016/j.abb.2018.11.011.
15. Драпкина О.М., Кабурова О.М. Диастолическая сердечная недостаточность: механизмы развития и перспективы воздействия на них. *Журнал сердечная недостаточность.* 2012;13(5/73):310–316.
16. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Калюжин О.В. Сердечная недостаточность. М.: Медицинское информационное агентство, 2018:376.
17. Лакомкин В.Л., Абрамов А.А., Студнева И.М., Уланова А.Д., Вихлянцева И.М., Просвирнин А.В. и др. Ранние изменения энергетического метаболизма, изоформного состава и уровня фосфорилирования титина при диастолической дисфункции. *Кардиология.* 2020;60(2):4–9. DOI: 10.18087/cardio.2020.3.n531.
18. Bull M., Methawasin M., Strom J., Nair P., Hutchinson K., Granzier H. Alternative splicing of titin restores diastolic function in an HFpEF-like genetic murine model (TtnΔIA₂ΔA₂). *Circ. Res.* 2016;119(6):764–772. DOI: 10.1161/CIRCRESA-HA.116.308904.

19. Gevaert A.B., Kataria R., Zannad F., Sauer A.J., Damman K., Sharma K. et al. Heart failure with preserved ejection fraction: recent concepts in diagnosis, mechanisms and management. *Heart*. 2022;108(17):1342–1350. DOI: 10.1136/heart-jnl-2021-319605.
20. Loescher C.M., Hobbach A.J., Linke W.A. Titin (TTN): from molecule to modifications, mechanics, and medical significance. *Cardiovasc. Res*. 2022;118(14):2903–2918. DOI: 10.1093/cvr/cvab328.
21. Zhou Y., Zhu Y., Zeng J. Research update on the pathophysiological mechanisms of heart failure with preserved ejection fraction. *Curr. Mol. Med*. 2023;23(1):54–62. DOI: 10.2174/1566524021666211129111202.
22. Van der Velden J., Stienen G.J.M. Cardiac disorders and pathophysiology of sarcomeric proteins. *Physiol. Rev*. 2019;99(1):381–426. DOI: 10.1152/physrev.00040.2017.
23. Crocini C., Gotthardt M. Cardiac sarcomere mechanics in health and disease. *Biophys. Rev*. 2021;13(5):637–652. DOI: 10.1007/s12551-021-00840-7.
24. Knight W.E., Woulfe K.C. Dysfunctional sarcomeric relaxation in the heart. *Curr. Opin. Physiol*. 2022;26:100535. DOI: 10.1016/j.cophys.2022.100535.
25. Martin A.A., Thompson B.R., Hahn D., Angulski A.B.B., Hosny N., Cohen H. et al. Cardiac sarcomere signaling in health and disease. *Int. J. Mol. Sci*. 2022;23(24):16223. DOI: 10.3390/ijms232416223.
26. Rosas P.C., Solaro R.J. Implications of S-glutathionylation of sarcomere proteins in cardiac disorders, therapies, and diagnosis. *Front. Cardiovasc. Med*. 2023Jan.24;9:1060716. DOI: 10.3389/fcvm.2022.1060716.
27. Kass D.A., Bronzwaer J.G., Paulus W.J. What mechanisms underlie diastolic dysfunction in heart failure? *Circ. Res*. 2004;94(12):1533–1542. DOI: 10.1161/01.RES.0000129254.25507.d6.
28. Rosas P.C., Liu Y., Abdalla M.I., Thomas C.M., Kidwell D.T., Dusio G.F. et al. Phosphorylation of cardiac myosin-binding protein-C is a critical mediator of diastolic function. *Circ. Heart Fail*. 2015;8(3):582–594. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001550.
29. Sheng J.J., Feng H.Z., Pinto J.R., Wei H., Jin J.P. Increases of desmin and α -actinin in mouse cardiac myofibrils as a response to diastolic dysfunction. *J. Mol. Cell. Cardiol*. 2016;99:218–229. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2015.10.035.
30. Valero-Muñoz M., Saw E.L., Hekman R.M., Blum B.C., Hourani Z., Granzier H. et al. Proteomic and phosphoproteomic profiling in heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). *Front. Cardiovasc. Med*. 2022Aug.25;9:966968. DOI: 10.3389/fcvm.2022.966968.
31. Li N., Hang W., Shu H., Zhou N. RBM20, a therapeutic target to alleviate myocardial stiffness via titin isoforms switching in HFpEF. *Front. Cardiovasc. Med*. 2022Jun.16;9:928244. DOI: 10.3389/fcvm.2022.928244.
32. Lamber E.P., Guicheney P., Pinotsis N. The role of the M-band myomesin proteins in muscle integrity and cardiac disease. *J. Biomed. Sci*. 2022;29(1):18. DOI: 10.1186/s12929-022-00801-6.
33. Gilbert G., Demydenko K., Dries E., Puertas R.D., Jin X., Sipido K. et al. Calcium signaling in cardiomyocyte function. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol*. 2020;12(3):a035428. DOI: 10.1101/cshperspect.a035428.
34. Denniss A.L., Dashwood A.M., Molenaar P., Beard N.A. Sarcoplasmic reticulum calcium mishandling: central tenet in heart failure? *Biophys. Rev*. 2020;12(4):865–878. DOI: 10.1007/s12551-020-00736-y.
35. Benitah J.P., Perrier R., Mercadier J.J., Pereira L., Gómez A.M. RyR2 and calcium release in heart failure. *Front. Physiol*. 2021;12:734210. DOI: 10.3389/fphys.2021.734210.
36. Rouhana S., Farah C., Roy J., Finan A., Rodrigues de Araujo G., Bideaux P. et al. Early calcium handling imbalance in pressure overload-induced heart failure with nearly normal left ventricular ejection fraction. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis*. 2019;1865(1):230–242. DOI: 10.1016/j.bba-dis.2018.08.005.
37. De Genst E., Foo K.S., Xiao Y., Rohner E., de Vries E., Sohlmer J. et al. Blocking phospholamban with VHH intrabodies enhances contractility and relaxation in heart failure. *Nat. Commun*. 2022;13(1):3018. DOI: 10.1038/s41467-022-29703-9.
38. Maruyama K., Imanaka-Yoshida K. The Pathogenesis of Cardiac Fibrosis: A Review of Recent Progress. *Int. J. Mol. Sci*. 2022;23(5):2617. DOI: 10.3390/ijms23052617.
39. Budde H., Hassoun R., Mügge A., Kovács Á., Hamdani N. Current understanding of molecular pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Front. Physiol*. 2022 July7;13: 928232. DOI: 10.3389/fphys.2022.928232.
40. Zile M.R., Baicu C.F., Gaasch W.H. Diastolic heart failure – abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N. Engl. J. Med*. 2004;350(19):1953–1959. DOI: 10.1056/NEJMoa032566/
41. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Беспалова И.Д., Калюжина Е.В., Черногорюк Г.Э., Терентьева Н.Н. и др. Диастолическая сердечная недостаточность: границы применения термина. *Бюллетень сибирской медицины*. 2023;22(1):113–120. DOI: 10.20538/1682-0363-2023-1-113-120.
42. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Знакомьтесь: диастолическая сердечная недостаточность. *Журнал сердечная недостаточность*. 2000;1(2):40–44.
43. Zile M.R. Heart failure with preserved ejection fraction: is this diastolic heart failure? *J. Am. Coll. Cardiol*. 2003;41(9):1519–1522. DOI: 10.1016/s0735-1097(03)00186-4.
44. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Черногорюк Г.Э., Калюжина Е.В., Беспалова И.Д., Терентьева Н.Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность: синдром или заболевание? *Бюллетень сибирской медицины*. 2020;19(1):134–139. DOI: 10.20538/1682-0363-2020-1-134–139.
45. Mashali M.A., Saad N.S., Canan B.D., Elnakish M.T., Milani-Nejad N., Chung J.H. et al. Impact of etiology on force and kinetics of left ventricular end-stage failing human myocardium. *J. Mol. Cell. Cardiol*. 2021;156:7–19. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2021.03.007.
46. Triposkiadis F., Xanthopoulos A., Parissis J., Butler J., Farmakis D. Pathogenesis of chronic heart failure: cardiovascular aging, risk factors, comorbidities, and disease modifiers. *Heart Fail. Rev*. 2022;27(1):337–344. DOI: 10.1007/s10741-020-09987-z.

47. Fayol A., Wack M., Livrozet M., Carves J.B., Domengé O., Vermersch E. et al. Aetiological classification and prognosis in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2022;9(1):519–530. DOI: 10.1002/ehf2.13717.
48. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Беспалова И.Д., Калюжина Е.В., Терентьева Н.Н., Гракова Е.В. и др. Перспективные направления лечения хронической сердечной недостаточности: совершенствование старых или разработка новых? *Бюллетень сибирской медицины.* 2022;21(3):181–197. DOI: 10.20538/1682-0363-2022-3-181-197.
49. Капелько В.И. Почему расслабление миокарда всегда замедляется при патологии сердца? *Кардиология.* 2019;59(12):44–51. DOI: 10.18087/cardio.2019.12.n801.
50. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Соловцов М.А. Роль систолической и диастолической дисфункции ЛЖ в клинической манифестации хронической сердечной недостаточности у больных, перенесших инфаркт миокарда. *Терапевтический архив.* 2002;74(12):15–18.
51. Капелько В.И. Диастолическая дисфункция. *Кардиология.* 2011;51(1):79–90.
52. Bronzwaer J.G., Paulus W.J. Matrix, cytoskeleton, or myofilaments: which one to blame for diastolic left ventricular dysfunction? *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2005;47(4):276–284. DOI: 10.1016/j.pcad.2005.02.003.
53. Münch J., Abdelilah-Seyfried S. Sensing and responding of cardiomyocytes to changes of tissue stiffness in the diseased heart. *Front. Cell Dev. Biol.* 2021Feb.26;9:642840. DOI: 10.3389/fcell.2021.642840.
54. Капелько В.И. Роль саркомерного белка титина в насосной функции сердца. *Успехи физиологических наук.* 2022;53(2):39–53. DOI: 10.31857/S0301179822020059.
55. Wadmore K., Azad A.J., Gehmlich K. The role of Z-disc proteins in myopathy and cardiomyopathy. *Int. J. Mol. Sci.* 2021March17;22(6):3058. DOI: 10.3390/ijms22063058.
56. Van Wijk S.W., Su W., Wijdeveld L.F.J.M., Ramos K.S., Brundel B.J.J.M. Cytoskeletal protein variants driving atrial fibrillation: potential mechanisms of action. *Cells.* 2022;11(3):416. DOI: 10.3390/cells11030416.
57. Wang Z., Grange M., Pospich S., Wagner T., Kho A.L., Gautel M. et al. Structures from intact myofibrils reveal mechanism of thin filament regulation through nebulin. *Science.* 2022Feb.18;375(6582):eabn1934. DOI: 10.1126/science.abn1934.
58. Granzier H.L., Irving T.C. Passive tension in cardiac muscle: contribution of collagen, titin, microtubules, and intermediate filaments. *Biophys. J.* 1995;68(3):1027–1044. DOI: 10.1016/S0006-3495(95)80278-X.
59. Fukuda N., Granzier H., Ishiwata S., Morimoto S. Editorial: recent advances on myocardium physiology. *Front. Physiol.* 2021May26;12:697852. DOI: 10.3389/fphys.2021.697852.
60. Herzog W. What can we learn from single sarcomere and myofibril preparations? *Front. Physiol.* 2022Apr.27;13:837611. DOI: 10.3389/fphys.2022.837611.
61. Labeit S., Kolmerer B., Linke W.A. The giant protein titin. Emerging roles in physiology and pathophysiology. *Circ. Res.* 1997;80(2):290–294. DOI: 10.1161/01.res.80.2.290.
62. Azad A., Poloni G., Sontayananon N., Jiang H., Gehmlich K. The giant titin: how to evaluate its role in cardiomyopathies. *J. Muscle Res. Cell Motil.* 2019;40(2):159–167. DOI: 10.1007/s10974-019-09518-w.
63. Helmes M., Trombitás K., Granzier H. Titin develops restoring force in rat cardiac myocytes. *Circ. Res.* 1996;79(3):619–626. DOI: 10.1161/01.res.79.3.619.
64. Linke W.A. Titin gene and protein functions in passive and active muscle. *Annu. Rev. Physiol.* 2018Feb.10 80:389–411. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021317-121234.
65. Овчинников А.Г., Потехина А.В., Ожерельева М.В., Агеев Ф.Т. Дисфункция левого желудочка при гипертоническом сердце: современный взгляд на патогенез и лечение. *Кардиология.* 2017;57(S2):367–382. DOI: 10.18087/cardio.2393.
66. Najafi A., van de Locht M., Schuldt M., Schönleitner P., van Willigenburg M., Bollen I. et al. End-diastolic force pre-activates cardiomyocytes and determines contractile force: role of titin and calcium. *J. Physiol.* 2019;597(17):4521–4531. DOI: 10.1113/JP277985.
67. Koser F., Loescher C., Linke W.A. Posttranslational modifications of titin from cardiac muscle: how, where, and what for? *FEBS J.* 2019;286(12):2240–2260. DOI: 10.1111/febs.14854.
68. Trombitás K., Wu Y., Labeit D., Labeit S., Granzier H. Cardiac titin isoforms are coexpressed in the half-sarcomere and extend independently. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2001;281(4):H1793–H1799. DOI: 10.1152/ajpheart.2001.281.4.H1793.
69. Van Heerebeek L., Borbély A., Niessen H.W., Bronzwaer J.G., van der Velden J., Stienen G.J. et al. Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure. *Circulation.* 2006;113(16):1966–1973. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.587519.
70. Katz A.M., Zile M.R. New molecular mechanism in diastolic heart failure. *Circulation.* 2006;113(16):1922–1925. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.620765.
71. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Соловцов М.А., Калюжина Е.В., Беспалова И.Д., Терентьева Н.Н. Ремоделирование левого желудочка: один или несколько сценариев? *Бюллетень сибирской медицины.* 2016;15(4):120–139. DOI: 10.20538/1682-0363-2016-4-120-139.
72. Lewis G.A., Schelbert E.B., Williams S.G., Cunningham C., Ahmed F., McDonagh T.A. et al. Biological phenotypes of heart failure with preserved ejection fraction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017;70(17):2186–2200. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.006.
73. Neagoe C., Kulke M., del Monte F., Gwathmey J.K., de Tombe P.P., Hajjar R.J. et al. Titin isoform switch in ischemic human heart disease. *Circulation.* 2002;106(11):1333–1341. DOI: 10.1161/01.cir.0000029803.93022.93.
74. Wu Y., Bell S.P., Trombitás K., Witt C.C., Labeit S., LeWinter M.M. et al. Changes in titin isoform expression in pacing-induced cardiac failure give rise to increased passive muscle stiffness. *Circulation.* 2002;106(11):1384–1389. DOI: 10.1161/01.cir.0000029804.61510.02.
75. Lahmers S., Wu Y., Call D.R., Labeit S., Granzier H. Developmental control of titin isoform expression and passive stiffness in fetal and neonatal myocardium. *Circ. Res.* 2004;94(4):505–513. DOI: 10.1161/01.RES.0000115522.52554.86.

76. Weeland C.J., van den Hoogenhof M.M., Beqqali A., Creemers E.E. Insights into alternative splicing of sarcomeric genes in the heart. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2015Apr.;81:107–113. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2015.02.008.
77. Eldemire R., Tharp C.A., Taylor M.R.G., Sbaizero O., Mestroni L. The sarcomeric spring protein titin: biophysical properties, molecular mechanisms, and genetic mutations associated with heart failure and cardiomyopathy. *Curr. Cardiol. Rep.* 2021;23(9):121. DOI: 10.1007/s11886-021-01550-y.
78. Kötter S., Krüger M. Protein quality control at the sarcomere: titin protection and turnover and implications for disease development. *Front. Physiol.* 2022Juny30;13:914296. DOI: 10.3389/fphys.2022.914296.
79. Krüger M., Linke W.A. Titin-based mechanical signalling in normal and failing myocardium. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2009;46(4):490–498. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2009.01.004.
80. Anderson B.R., Granzier H.L. Titin-based tension in the cardiac sarcomere: molecular origin and physiological adaptations. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2012;110(2-3):204–217. DOI: 10.1016/j.pbiomolbio.2012.08.003.
81. Radke M.H., Polack C., Methawasin M., Fink C., Granzier H.L., Gotthardt M. Deleting full length titin versus the titin m-band region leads to differential mechanosignaling and cardiac phenotypes. *Circulation.* 2019;139(15):1813–1827. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037588.
82. Zhu C., Yin Z., Ren J., McCormick R.J., Ford S.P., Guo W. RBM20 is an essential factor for thyroid hormone-regulated titin isoform transition. *J. Mol. Cell. Biol.* 2015;7(1):88–90. DOI: 10.1093/jmcb/mjv002.
83. Борисов А.А., Гвоздева А.Д., Агеев Ф.Т. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: от патогенеза к лечению. *Медицинский вестник Юга России.* 2021;12(2):6–15. DOI: 10.21886/2219-8075-2021-12-2-6-15.
84. Krüger M., Babicz K., von Frieling-Salewsky M., Linke W.A. Insulin signaling regulates cardiac titin properties in heart development and diabetic cardiomyopathy. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2010May;48(5): 910–916. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2010.02.012.
85. Zhu C., Yin Z., Tan B., Guo W. Insulin regulates titin pre-mRNA splicing through the PI3K-Akt-mTOR kinase axis in a RBM20-dependent manner. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2017;1863(9):2363–2371. DOI: 10.1016/j.bbadis.2017.06.023.
86. Bernal J., Pitta S.R., Thatai D. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in diastolic heart failure: potential for pharmacologic intervention. *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* 2006;6(6):373–381. DOI: 10.2165/00129784-200606060-00004.
87. Останко В.Л., Калачева Т.П., Калюжина Е.В., Лившиц И.К., Шаловой А.А., Черногорюк Г.Э., Беспалова И.Д. и др. Биологические маркеры в стратификации риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии: настоящее и будущее. *Бюллетень сибирской медицины.* 2018;17(4):264–280. DOI: 10.20538/1682-0363-2018-4-264-280.
88. Cai H., Zhu C., Chen Z., Maimaiti R., Sun M., McCormick R.J. et al. Angiotensin II Influences Pre-mRNA splicing regulation by enhancing *RBM20* transcription through activation of the MAPK/ELK1 signaling pathway. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(20):5059. DOI: 10.3390/ijms20205059.
89. Rocha R., Almeida-Coelho J., Leite-Moreira A.M., Neves J.S., Hamdani N., Falcão-Pires I. et al. Titin phosphorylation by protein kinase G as a novel mechanism of diastolic adaptation to acute load: PS146. *Porto Biomed. J.* 2017;2(5):185. DOI: 10.1016/j.pbj.2017.07.024.
90. Michel K., Herwig M., Werner F., Špiranec Spes K., Abeßer M., Schuh K. et al. C-type natriuretic peptide moderates titin-based cardiomyocyte stiffness. *JCI Insight.* 2020Nov.19;5(22):e139910. DOI: 10.1172/jci.insight.139910.
91. Herwig M., Kolijn D., Lódi M., Hölpner S., Kovács Á., Papp Z. et al. Modulation of titin-based stiffness in hypertrophic cardiomyopathy via protein kinase D. *Front. Physiol.* 2020Apr.15;11:240. DOI: 10.3389/fphys.2020.00240.
92. Murphy S., Frishman W.H. Protein kinase C in cardiac disease and as a potential therapeutic target. *Cardiol. Rev.* 2005;13(1):3–12. DOI: 10.1097/01.crd.0000124914.59755.8d.
93. Hidalgo C., Hudson B., Bogomolovas J., Zhu Y., Anderson B., Greaser M., Labeit S. et al. PKC phosphorylation of titin's PEVK element: a novel and conserved pathway for modulating myocardial stiffness. *Circ. Res.* 2009;105(7):631–638. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.109.198465.
94. Soetkamp D., Gallet R., Parker S.J., Holewinski R., Venkatraman V., Peck K. et al. Myofilament phosphorylation in stem cell treated diastolic heart failure. *Circ. Res.* 2021;129(12):1125–1140. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.316311.
95. Krysiak J., Unger A., Beckendorf L., Hamdani N., von Frieling-Salewsky M., Redfield M.M. et al. Protein phosphatase 5 regulates titin phosphorylation and function at a sarcomere-associated mechanosensor complex in cardiomyocytes. *Nat. Commun.* 2018Jan.17;9(1):262. DOI: 10.1038/s41467-017-02483-3.
96. Manilall A., Mokotedi L., Gunter S., Le Roux R., Fourie S., Flanagan C.A. et al. Increased protein phosphatase 5 expression in inflammation-induced left ventricular dysfunction in rats. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2022Dec.9;22(1):539. DOI: 10.1186/s12872-022-02977-z.
97. Gömöri K., Herwig M., Budde H., Hassoun R., Mostafi N., Zhazykbayeva S. et al. Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II and protein kinase G oxidation contributes to impaired sarcomeric proteins in hypertrophy model. *ESC Heart Fail.* 2022;9(4):2585–2600. DOI: 10.1002/ehf2.13973.
98. Bever M., Morabito C., Mariggiò M.A., Guarnieri S. The oxidative balance orchestrates the main keystones of the functional activity of cardiomyocytes. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2022Jan.10;2022:7714542. DOI: 10.1155/2022/7714542.
99. Nagueh S.F. Heart failure with preserved ejection fraction: insights into diagnosis and pathophysiology. *Cardiovasc. Res.* 2021;117(4): 999–1014. DOI: 10.1093/cvr/cvaa228.
100. Røe Å.T., Ruud M., Espe E.K., Manfra O., Longobardi S., Aronsen J.M. et al. Regional diastolic dysfunction in post-infarction heart failure: role of local mechanical load and SERCA expression. *Cardiovasc. Res.* 2019; 15(4):752–764. DOI: 10.1093/cvr/cvy257.
101. Eisner D.A., Caldwell J.L., Trafford A.W., Hutchings D.C. the control of diastolic calcium in the heart: basic

- mechanisms and functional implications. *Circ. Res.* 2020;126(3):395–412. DOI: 10.1161/CIRCRESA-HA.119.315891.
102. Granzier H., Labeit S. Cardiac titin: an adjustable multi-functional spring. *J. Physiol.* 2002;541(Pt2):335–342. DOI: 10.1113/jphysiol.2001.014381.
103. Liu C., Lai Y., Pei J., Huang H., Zhan J., Ying S. et al. Clinical and genetic analysis of KATP variants with heart failure risk in patients with decreased serum ApoA-I levels. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2021;106(8):2264–2278. DOI: 10.1210/clinem/dgab336.
104. Liu C., Lai Y., Guan T., Zhan J., Pei J., Wu D. et al. Associations of ATP-sensitive potassium channel's gene polymorphisms with type 2 diabetes and related cardiovascular phenotypes. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022 March 23;9:816847. DOI: 10.3389/fcvm.2022.816847.

Информация об авторах

Калюжин Вадим Витальевич, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск, kalyuzhinvv@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9640-2028>

Тепляков Александр Трофимович, д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник, НИИ кардиологии ТНИМЦ РАН, г. Томск, Vgelen1970@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-0721-0038>

Беспалова Инна Давидовна, д-р мед. наук, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии, СибГМУ, г. Томск, innadave@mail2000.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4513-6329>

Калюжина Елена Викторовна, д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск, kalyuzhina.e@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7978-5327>

Черногорюк Георгий Эдинович, д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск, chernogoryuk@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5780-6660>

Терентьева Надежда Николаевна, канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней СурГУ, г. Сургут, nadiater@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0462-3526>

Гракова Елена Викторовна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения патологии миокарда НИИ кардиологии ТНИМЦ РАН, г. Томск, gev@cardio-tomsk.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4019-3735>

Копьева Кристина Васильевна, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения патологии миокарда НИИ кардиологии ТНИМЦ РАН, г. Томск, kristin-kop@inbox.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2285-6438>

Усов Владимир Юрьевич, д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения рентгеновских и томографических методов диагностики, НИИ кардиологии ТНИМЦ РАН, г. Томск, ussov1962@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7978-5514>

Гарганеева Наталья Петровна, д-р мед. наук, профессор кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии, СибГМУ, г. Томск, garganeeva@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-7353-7154>

Лившиц Инна Климентьевна, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск, lik78.78@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2357-6910>

Петрова Ирина Викторовна, д-р биол. наук, профессор кафедры биофизики и функциональной диагностики, СибГМУ, г. Томск, ivpetrova57@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9034-4226>

Ласукова Татьяна Викторовна, д-р биол. наук, профессор кафедры нормальной физиологии, СибГМУ, г. Томск, tlasukova@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3274-6010>

(✉) **Калюжин Вадим Витальевич**, kalyuzhinvv@mail.ru

Поступила в редакцию 23.03.2023;
одобрена после рецензирования 10.04.2023;
принята к публикации 14.04.2023

УДК 577.124.22:577.152.1

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-3-110-119>

PASS и STITCH в верификации неизвестных свойств пирувата и лактата. Обзор литературы и фрагменты собственных исследований

Колотьева Н.А.¹, Гильмиярова Ф.Н.², Гусякова О.А.², Семашкова Е.А.²

¹ Институт мозга, Научный центр неврологии
Россия, 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, 80

² Самарский государственный медицинский университет (СамГМУ)
Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89

РЕЗЮМЕ

Цель исследования заключается в выявлении прогнозируемого спектра биологической активности пирувата и лактата с применением современных методов моделирования, определение потенциальных белковых партнеров для межмолекулярного взаимодействия.

Материалы и методы. Определение спектра биологической активности пирувата и лактата по структурной формуле проводили в программном обеспечении Prediction of Activity Spectra for Substances (PASS). Прогнозирование потенциальных белковых партнеров взаимодействия для малых молекул выполняли в системе Search Tool for Interactions Chemicals (STITCH, инструмент поиска взаимодействующих химических веществ).

Результаты. Анализируя полученные результаты *in silico*, обращает на себя внимание проявление разнообразной биологической активности молекулярных механизмов, оказываемых фармакологических эффектов пирувата и лактата. Среди них регуляция липидного, белкового, углеводного обменов, влияние на активность ферментов, экспрессию генов. Приводятся данные антигипоксического, антиишемического, антиоксидантного, иммуномодулирующего, противовоспалительного, противовирусного, вазопротекторного и цитопротекторного действий. Спрогнозировано нейропротекторное, антинейротоксическое действие пирувата и лактата.

Заключение. Методами компьютерного моделирования раскрыт спектр биологической активности лактата и пирувата, а также охарактеризованы белки-партнеры по взаимодействию. Изучаемые нами малые молекулы выполняют координационную роль в функционировании и модуляции медиаторного, гормонального, рецепторного ответов, иммунологических, воспалительных, антибактериальных, противовирусных реакций, экспрессии генов. Обсуждается использование естественных интермедиатов в качестве терапевтических средств для лечения ишемического инсульта, острых неврологических расстройств, нейродегенерации, что имеет в своей основе стимулирующее действие метаболитов на процессы пластичности мозга. Проявление этих свойств, вероятно, реализуется через конформационную перестройку рецепторов, активных центров связывания, экспрессии множества генов, изменение функциональных проявлений каталитических и других белков. Полученные знания, очевидно, расширят наше понимание роли малых молекул в межмолекулярных взаимодействиях метаболит–белок.

Ключевые слова: малые молекулы, пируват, лактат, компьютерное моделирование, биологическая активность, PASS, STITCH

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: Колотьева Н.А., Гильмиярова Ф.Н., Гусякова О.А., Семашкова Е.А. PASS и STITCH в верификации неизвестных свойств пирувата и лактата. Обзор литературы и фрагменты собственных ис-

The role of PASS and STITCH in the verification of unknown properties of pyruvate and lactate. Literature review and fragments of authors' own research

Kolotyeva N.A.¹, Gilmiyarova F.N.², Gusyakova O.A.², Semashkova E.A.²

¹ Brain Research Institute, Research Center of Neurology
80, Volokolamskoye Highway, Moscow, 125367, Russian Federation

² Samara State Medical University
89, Chapayevskaya Str., Samara, 443099, Russian Federation

ABSTRACT

The aim of the study was to identify the predicted spectrum of biological activity of pyruvate and lactate using modern computer modeling methods and to determine potential protein partners in intermolecular interaction.

Materials and methods. The biological activity spectrum of pyruvate and lactate by the structural formula was determined using the PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) software. Potential protein interaction partners for small molecules were predicted using the Search Tool for Interactions Chemicals (STITCH).

Results. Analyzing the obtained results *in silico* reveals that pyruvate and lactate exhibit diverse biological activities, molecular mechanisms, and pharmacological effects. These include regulation of lipid, protein, and carbohydrate metabolism and effects on enzyme activity and gene expression. The data on the antihypoxic, antiischemic, antitoxic, immunomodulatory, antiinflammatory, antiviral, vasoprotective, and cytoprotective effects are presented. The neuroprotective and antineurotoxic effects of pyruvate and lactate are predicted.

Conclusion. The spectrum of biological activities of lactate and pyruvate were revealed by computer modeling methods, and protein interaction partners were characterized. The small molecules we studied have a coordinating role in the functioning and modulation of mediator, hormonal, receptor, immune, inflammatory, antibacterial, and antiviral responses and gene expression. The use of natural intermediates as therapeutic agents for the treatment of ischemic stroke, acute neurological disorders, and neurodegeneration is discussed, which is underlain by the stimulating effect of metabolites on neuroplasticity. These properties may be manifested through conformational rearrangement of receptors, active binding centers, expression of multiple genes, and changes in the functional manifestations of catalytic and other proteins. The obtained data will obviously expand our understanding of the role of small molecules in intermolecular metabolite – protein interactions.

Keywords: small molecules, pyruvate, lactate, biological activity, computer modeling, PASS, STITCH

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: Kolotyeva N.A., Gilmiyarova F.N., Gusyakova O.A., Semashkova E.A. The role of PASS and STITCH in the verification of unknown properties of pyruvate and lactate. Literature review and fragments of authors' own research. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2023;22(3):110–119. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-3-110-119>.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальным в настоящее время является изучение роли метаболитов в системах межклеточного взаимодействия. В частности, взаимодействия белок – малая молекула могут регулировать и контролировать разнообразные клеточные процессы: транспорт веществ, передачу сигналов, играя роль в поддержа-

нии клеточного гомеостаза [1–3]. Экспериментально оценить межмолекулярное взаимодействие миллионов химических соединений с тысячами лигандов сложно как с экономической, так и с практической точки зрения, поэтому целесообразным является проводить предварительную оценку биологической активности конкретных химических веществ *in silico* [4, 5].

Биологическая активность является ведущей характеристикой соединений с известной химической формулой, так как ее наличие может стать основой для использования вещества в медицине либо лимитировать его применение из-за проявления нежелательных побочных или токсических эффектов. Использование компьютерного моделирования может в десятки раз сократить объем необходимых экспериментов по сравнению со слепым поиском [6].

В фокусе нашего внимания являются малые молекулы пируват и лактат. Одним из важнейших промежуточных компонентов метаболизма и источником энергии для митохондрий является пируват, который участвует в процессах ремоделирования клеточного матрикса [7, 8]. Лактат больше не рассматривается как «тупик» анаэробного метаболизма. Являясь энергетическим субстратом, играет важную роль в регуляции функции многих клеток, участвуя в процессах пролиферации и дифференцировки тканей, ангиогенеза [9, 10].

Статья посвящена актуальной тематике – моделированию *in silico*, выяснению биологической активности молекулярных механизмов, лежащих в основе описания структуры молекул, с учетом поиска зависимостей «структура–свойство». Наше понимание передачи сигналов клетками могут способствовать выяснению новых взаимодействий лактата и пирувата с белками.

Цель исследования заключается в выявлении прогнозируемого спектра биологической активности пирувата и лактата с применением современных компьютерных технологий, определение потенциальных белковых партнеров для межмолекулярного взаимодействия.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Программное обеспечение Prediction of Activity Spectra for Substances версии 1.917 (PASS) предназначено для предсказания спектра биологической активности соединения по его структурной формуле на основе анализа зависимостей «структура–активность» с применением обучающей выборки соединений. В программе имеется информация о структурах и известных видах биологической активности более миллиона молекул. Предсказание биологической активности для новых соединений осуществляется с использованием дескрипторов атомных окрестностей (Multilevel Neighborhoods of Atoms), которые необходимы для описания структуры молекул органического соединения с учетом поиска зависимостей «структура–свойство» для гетерогенных выборок [6].

Спектр биологической активности, прогнозируемый компьютерной системой PASS, включает в

себя фармакологические эффекты, специфическую токсичность, побочное действие, влияние молекул на метаболизм, молекулярный транспорт, генную экспрессию, определение нежелательных мишеней, молекулярные механизмы действия. Результат прогноза представляется в виде вероятностей P_a «быть активным» («to be active») и P_i «быть неактивным» («to be inactive»), имеющих значения от 0 до 1 [11]. Мы приняли P_a более 0,5 за оптимальное значение вероятности наличия активности. Прогноз спектра биологической активности получили в виде упорядоченного списка оценок вероятностей P_a и P_i .

Определение потенциальных белковых партнеров взаимодействия для малых молекул выполняли в системе Search Tool for Interactions Chemicals (STITCH, инструмент поиска взаимодействующих химических веществ) версии 5.0. Платформа STITCH включает более 9,6 млн белков из 2 031 эукариотического и прокариотического генома, 430 тыс. химических соединений. Данная программа объединяет данные об имеющихся взаимодействиях между белками и малыми молекулами из библиотек Drug Bank, баз данных GPCR ligand (GLIDA), Matador, терапевтических целей (TTD), сравнительной токсикогеномики (CTD), взаимодействий природных путей (NCI), Reactome, BioCyc, Киотской энциклопедии генов и геномов (KEGG).

Так как между разными наборами данных, созданными вручную, могут возникать совпадения, в STITCH учитываются повторяющиеся взаимодействия только один раз. Другими крупными источниками межмолекулярных связей являются наборы данных экспериментально подтвержденных взаимодействий, которые включают данные из библиотек ChEMBL, PDSP Ki Database, Protein Data Bank. Источники белково-химических взаимодействий дополняются автоматизированным анализом текста и методом прогнозирования на основе структуры. Конвейер интеллектуального анализа текста включает в себя совместное копирование и обработку всех рефератов MEDLINE, а также доступные полнотекстовые статьи PubMed Central с открытым доступом, учитывались рефераты грантов NIH RePORTER [1].

Чтобы оценить эффект и достоверность связывания белок–лиганд, а также изменчивость аффинности известных лигандов, важно знать способность связывания между соединением и его мишенью. Обычно это сродство связывания количественно определяют, как константу ингибирования K_i , также учитывается значение IC_{50} – половина максимальной ингибирующей концентрации [12].

Для поиска по идентификаторам и общим названиям химических веществ, которые хранятся в

базе данных сведений о малой молекуле, применяли стандартную запись SMILES. Программой рассчитывается параметр p – вероятность взаимодействия малой молекулы и белка. В STITCH сеть взаимодействия может быть отображена и настроена с использованием разных настроек: по степени доказательности, уверенности, молекулярному действию или аффинитету связи. В своей работе мы использовали показатель аффинитета связи. Программой прогнозируются межмолекулярные взаимодействия в пороге достоверности от 0 до 1 (низкий, средний, высокий, высочайший), нами использовался средний порог достоверности $p > 0,4$ [1].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Программа PASS для оценки биологической активности малых молекул. В компьютерной среде PASS существует возможность проанализировать всего 2 736 видов биологической активности. Ана-

лизируя полученные данные, можно отметить наибольшее количество спрогнозированных биологических активностей для пирувата, чем для лактата (1 926 и 1 792 соответственно). Следует отметить, что у пирувата наблюдается большая способность проявления молекулярных механизмов действия, способность оказывать фармакологические эффекты, у лактата проявляется больше побочных, токсических, метаболически опосредованных действий.

Изученные спрогнозированные проявления малых молекул и экспериментально подтвержденные данные представлены в табл. 1. Полученные сведения свидетельствуют о том, что пируват и лактат влияют на клеточные процессы: выступают в качестве цитопротекторов, стимуляторов лейко- и эритропоэза, агрегации тромбоцитов, ингибиторов тромбопоэза и адгезии тромбоцитов, за счет способности активировать сигнальный путь фактор индуцируемый гипоксией 1 (HIF-1 α) – эритропоэтин (EPO) [13].

Таблица 1

Прогнозируемые эффекты пирувата и лактата в программе PASS					
Фармакологический эффект	P_a лак	P_i лак	P_a пир	P_i пир	Экспериментально подтвержденные данные
Фибринолитический	0,716	0,024	0,812	0,004	[14]
Регулятор обмена липидов	0,784	0,008	0,812	0,006	[15]
Гиперхолестеринемический	0,727	0,019	0,757	0,003	
Стимулятор лейкопоэза	0,803	0,003	0,727	0,005	[13]
Стимулятор агрегации тромбоцитов	0,353	0,009	0,706	0,005	
Стимулятор эритропоэза	0,673	0,007	0,698	0,005	[13, 16]
Цитопротектор	0,554	0,017	0,670	0,009	[17]
Противовирусный (риновирус)	0,623	0,009	0,663	0,005	[18]
Антигипоксический	0,743	0,004	0,650	0,002	[19]
Нейропротекторный	0,646	0,066	0,648	0,05	[16, 20–24]
Антиишемический	0,414	0,154	0,611	0,005	[17, 19, 25, 26]
Восстановитель	0,480	0,019	0,610	0,011	[27]
Противовирусный (пикорнавирус)	0,588	0,027	0,605	0,018	[18]
Противовоспалительный	0,614	0,026	0,600	0,004	[19, 28]
Ингибитор адгезии тромбоцитов	0,592	0,001	0,592	0,014	
Вазопротектор	0,681	0,024	0,564	0,025	[29]
Иммуномодулятор	0,811	0,023	0,554	0,04	[15]
Антинейротоксический	0,639	0,044	0,545	0,06	[17, 23, 30]
Ингибитор тромбоцитопоэза	0,854	0,006	0,519	0,004	
Антиоксический	0,599	0,006	0,516	0,012	[27]

Примечание. P_a – вероятность наличия; P_i – вероятность отсутствия здесь и в табл. 2, 3.

Пируват и лактат оказывают противовоспалительное, антиишемическое действия, повышают сократительную способность, энергетическое состояние миокарда, защищают ткани от ишемического повреждения, окислительного стресса благодаря усилению саркоплазматического ретикулярного транспорта Ca^{2+} , увеличения продукции НАДФН для поддержания окислительно-восстановительного состояния глутатиона [19].

Пируват проявляет нейропротекторное действие, предотвращая гибель клеток постишемических астроцитов, подавляя утечку лактатдегидрогеназы, уменьшая окислительно-восстановительное отношение, сдерживая активацию апоптотических событий, таких как высвобождение митохондриального цитохрома c и фрагментация каспазы-3 и поли(АДФ-рибозил)полимеразы. Пируват может ускорять собственный метаболизм за счет повыше-

ния активности пируватдегидрогеназы и, таким образом, восстанавливать клеточные уровни АТФ в постишемических астроцитах [17, 20]. По мнению В.Н. Ярцева, вазопротекторный эффект пирувата и лактата, вероятно, реализуется за счет непосредственного влияния на нейрогенный тонус кровеносных сосудов [29]. Благодаря этим спрогнозированным и экспериментально подтвержденным свойствам, в исследованиях D. Frank пируват применялся в качестве терапевтического средства для лечения инсульта и острых неврологических расстройств [25].

Обращает на себя внимание смоделированное противовирусное действие пирувата и лактата в отношении риновируса, пикорнавируса. У лактата отмечается с большой вероятностью противовирусное влияние на арбовирусы, папилломавирусы. Существует предположение, что вирус теряет инфекционную активность в связи с конформационными перестройками в структуре и потерей репликационной активности [18].

Имеются данные об участии данных интермедиатов в различных видах обмена: липидном, белковом, углеводном (табл. 2). Нами выявлено влияние пирувата и лактата на регуляцию обмена липидов, с существенным гиперхолестеринемическим эффек-

том. Обращает внимание, что указанные малые молекулы ингибируют транс-2-еноил-КоА редуктазу, которая участвует в биосинтезе ненасыщенных жирных кислот и в элонгации жирных кислот митохондрий. Экспериментально было показано, что адипоциты являются основным источником лактата в белой жировой ткани. Уровень лактата составляет 0,35–9,67 мМ при плотности жировой ткани 0,9 г/мл. Отмечается, что лактат, полученный из адипоцитов, представляет собой сигнальный метаболит, который способствует активации воспалительных макрофагов путем прямого связывания с каталитическим доменом пролилгидроксилазного домена 2, что подчеркивает взаимосвязь между иммунологическими процессами и метаболизмом при ожирении [15].

Нами выявлено, что пируват и лактат оказывают ингибирующее действие на ферменты белкового обмена: аланинтрансаминазу, серин-3-дегидрогеназу, гамма-глутамилтрансферазу, триптофантрансаминазу. Известно действие данных интермедиатов на ряд ферментов углеводного обмена: глицерол-3-фосфатдегидрогеназу, L- и D-формы лактатдегидрогеназы, НАД-зависимую малатдегидрогеназу, НАДФ-зависимую декарбоксилирующую малатдегидрогеназу, малатоксидазу, пируватдегидрогеназный комплекс [16].

Таблица 2

Вероятные молекулярные механизмы действия пирувата и лактата					
Молекулярный механизм действия	Шифр фермента	Pa пир	Pi пир	Pa лак	Pi лак
Ингибитор фосфоенолпируват протеинфосфотрансферазы	EC 2.7.3.9	0,91	0,001	0,922	0,001
Ингибитор пируватдекарбоксилазы	EC 4.1.1.1	0,887	0,002	0,938	0,001
Ингибитор аспартат-фенилпируваттрансаминазы	EC 2.6.1.70	0,854	0,003	0,816	0,004
Ингибитор глутамин-фенилпируваттрансаминазы	EC 2.6.1.64	0,83	0,004	0,807	0,005
Ингибитор пируватдегидрогеназы цитохрома	EC 1.2.2.2	0,812	0,002	0,59	0,005
Ингибитор фенилпируватдекарбоксилазы	EC 4.1.1.43	0,808	0,002	0,614	0,004
Ингибитор пируватдегидрогеназы	EC 1.2.4.1	0,799	0,002	0,856	0,002
Ингибитор L-лактатдегидрогеназы	EC 1.1.2.3	0,778	0,001	—	—
Ингибитор фосфоенолпируваткарбоксикиназы	EC 4.1.1.38	0,769	0,002	0,8	0,002
Ингибитор D-лактатдегидрогеназы	EC 1.1.2.4	0,765	0,001	0,783	0,002
Ингибитор оксалоацетат тауомеразы	EC 5.3.2.2	0,723	0,001	0,881	0,001
Ингибитор глицерол-3-фосфатоксидазы	EC 1.1.3.21	0,705	0,002	0,616	0,004
Ингибитор малатдегидрогеназы	EC 1.1.1.37	0,674	0,005	0,705	0,004
Ингибитор оксалоацетат декарбоксилазы	EC 4.1.1.3	0,674	0,002	0,742	0,003
Ингибитор глицерол-3-фосфатдегидрогеназы	EC 1.1.1.8	0,669	0,003	0,698	0,003
Ингибитор акцептора малатдегидрогеназы	EC 1.1.1.37	0,62	0,011	0,594	0,018
Ингибитор малатоксидазы	EC 1.1.3.3	0,567	0,008	0,522	0,016
Ингибитор D-малат декарбоксилирующей дегидрогеназы	EC 1.1.1.83	0,557	0,003	0,723	0,002
Ингибитор НАДФ-зависимой малатдегидрогеназы	EC 1.1.1.40	0,529	0,003	0,5	0,003
Ингибитор лактат-малат трансгидрогеназы	EC 1.1.99.7	0,524	0,001	0,808	0,001
Ингибитор НАДФ-зависимой декарбоксилирующей малатдегидрогеназы	EC 1.1.1.82	0,471	0,002	0,522	0,003

Обращает на себя внимание влияние естественных интермедиатов на экспрессию генов (табл. 3). Пируват и лактат усиливают экспрессию гена *HMOX1*, кодирующего стресс-индуцированный белок гемо-

ксигеназу-1, который регулирует жизнеспособность, пролиферацию и дифференцировку многих типов клеток. В исследованиях R.A. Zager и соавт. (2014) использование пирувата приводило к увеличению

цитопротекторной матричной РНК оксигеназы 1 и IL-10, избирательному снижению провоспалительных MCP-1 и TNF- α и повышению уровня АТФ [31]. Пируват ослабляет секрецию белка амфотерина в клетках путем индукции гемоксигеназы-1 за счет активации пути фосфатидилинозитол-3-киназы, протеинкиназы и ядерного фактора 2 [32].

Интересным представляется тот факт, что пируват и лактат усиливают экспрессию гена *TP53* – транскрипционного фактора, регулирующего клеточный цикл. Как известно, белок p53 выполняет функцию супрессора образования злокачественных опухолей, благодаря чему гену *TP53* приписывают свойства антионкогена [33]. Предсказано ингибирующее влияние пирувата на экспрессию гена *MMP9* белка семейства матриксных металлопротеиназ. Повышение уровня белка p53 способствует ингибированию роста клеточной культуры немелкоклеточного рака легких, приостанавливает инвазию, миграцию и индуцирует апоптоз [34]. Пируват уменьшает экспрессию гена *TNF* фактора некроза опухоли (TNF). Известно, что этот ген кодирует многофункциональный провоспалительный цитокин, который в основном секретируется макрофагами и участвует в регуляции пролиферации клеток, дифференцировки, апоптоза. Показано, уменьшение инфильтрации легочной ткани при радиационно-индуцированной травме легких за счет снижения уровня провоспалительных факторов интерлейкина (IL) -1 β , IL-6, TNF- α , GM-CSF, M-CSF, TGF- β 1 и HMGB1 [31, 35].

Таблица 3

Влияние пирувата и лактата на экспрессию генов				
Влияние на экспрессию генов	<i>Pa</i> пир	<i>Pi</i> пир	<i>Pa</i> лак	<i>Pi</i> лак
Ингибитор экспрессии гена <i>BRAF</i>	0,724	0,003	–	–
Усилитель экспрессии гена <i>TP53</i>	0,676	0,031	0,507	0,022
Ингибитор экспрессии гена <i>MMP9</i>	0,606	0,015	0,15	0,065
Ингибитор экспрессии гена <i>TNF</i>	0,589	0,014	0,163	0,084
Усилитель экспрессии гена <i>HMOX1</i>	0,549	0,027	0,553	0,017
Ингибитор экспрессии гена <i>EIF4E</i>	0,544	0,005	0,015	0,005
Ингибитор экспрессии гена <i>TERT</i>	–	–	0,621	0,016

Компьютерной программой PASS спрогнозировано ингибиторное действие пирувата на экспрессию гена *EIF4E* эукариотического фактора инициации трансляции 4E, его активация связана с канцерогенезом. Пируват ингибирует экспрессию гена *BRAF*. Белок B-Raf – протоонкоген, является частью сиг-

нального пути RAS/MAPK, который регулирует рост, пролиферацию, дифференцировку, миграцию и апоптоз клеток [36]. Предсказано, что лактат ингибирует экспрессию гена *TERT* – теломеразной обратной транскриптазы, которая является каталитической субъединицей фермента. Ген *TERT* проявляет свою активность в основном в прогениторных и раковых клетках, в меньшей степени в соматических клетках, играя важную роль в старении.

Система STITCH для определения белковых партнеров взаимодействия с малыми молекулами. В программе STITCH нами осуществлен поиск межмолекулярных партнеров для пирувата и лактата. Количество взаимодействий для пирувата составило 109, для лактата 384 при использовании среднего порога достоверности *p* более 0,4. Отмечаются взаимодействия исследуемых малых молекул с рецепторами, белками-переносчиками, гормонами, ферментами, на основании которых были построены молекулярные модели. В таблице 4 предсказаны с высокой степенью достоверности общие для пирувата и лактата белки-партнеры. Подтверждается факт взаимодействия пирувата и лактата в качестве субстратов с лактатдегидрогеназой и ее различными изоформами.

Предсказана вероятность пирувата и лактата связываться с каталитическим белком пируваткиназой, которая стимулирует POU5F1-опосредованную активацию транскрипции и играет общую роль в каспазо-независимой гибели опухолевых клеток. Соотношение между высокоактивной тетрамерной формой и почти неактивной димерной формой пируваткиназы определяет, будет ли углерод глюкозы направляться в процессы биосинтеза или использоваться для производства гликолитического АТФ. Переход между двумя формами способствует контролю гликолиза, важен для пролиферации и выживания опухолевых клеток [37].

Пируват и лактат с одинаково высокой степенью вероятности вступают во взаимодействие с белками семейства транспортеров растворенных веществ (Solute Carrier Family, SLC16, SLC5), митохондриальным переносчиком пирувата (MPC) 1-го и 2-го типов. Действуя через лактатные рецепторы HCAR1/GPR81 или будучи транспортируемыми монокарбоксилатными транспортерами MCT через мембрану клеток, метаболиты оказывают влияние на функциональную активность клеток различных тканей (эндотелий, клетки жировой ткани, нейроны), что приводит к изменению метаболизма, пролиферации, дифференцировки [38, 39].

Изучаемые естественные интермедиаты пируват и лактат с высокой степенью вероятности выступают лигандом для эндотелиального сосудистого фак-

тора (VEGF). В частности, интересны эффекты лактата как проангиогенного фактора, действующего за счет увеличения экспрессии VEGF. В некоторых тканях лактат поглощается и окисляется макрофагами, а лактат-опосредованная поляризация макрофа-

гов способствует ревазуляризации и регенерации мышц. Была установлена способность лактата изменять морфогенез и перфузию сосудов опухоли, тем самым определена связь между метаболизмом в опухолевых тканях и ангиогенезом [39, 40].

Таблица 4

Белки-партнеры взаимодействия с пируватом и лактатом			
Белок	Описание	<i>p</i> пир	<i>p</i> лак
PKM	Пируваткиназа мышечная	0,985	0,898
HAO1	Гидроксикислота оксидаза	0,973	0,717
LDHA	L-лактатдегидрогеназа цепь A	0,969	0,998
LDHC	L-лактатдегидрогеназа цепь C	0,968	0,990
LDHB	L-лактатдегидрогеназа цепь B	0,968	0,986
LDHAL6A	Лактатдегидрогеназа A типа 6A	0,960	0,929
LDHAL6B	Лактатдегидрогеназа A типа 6B	0,957	0,915
LDHD	Лактатдегидрогеназа D	0,910	0,911
SLC16A1	Семейство транспортеров растворенных веществ 16, участник 1	0,909	0,994
SLC16A3	Семейство транспортеров растворенных веществ 16, участник 3	0,909	0,969
SLC16A 7	Семейство транспортеров растворенных веществ 16, участник 7	0,900	0,969
SLC5A8	Семейство транспортеров растворенных веществ 5, участник 8	0,900	0,954
MPC1	Митохондриальный переносчик пирувата 1	0,900	0,908
MPC2	Митохондриальный переносчик пирувата 2	0,900	0,900
VEGFA	Сосудистый эндотелиальный фактор роста A	0,814	0,879

p – вероятность взаимодействия малой молекулы и белка.

В таблице 4 представлены белки, указывающие на факт взаимодействия пирувата с такими белками-ферментами, как пируват карбоксилаза, митохондриальная фосфоенолпируваткарбоксикиназа, дигидролипоамиддегидрогеназа и дигидролипоамид-трансацилаза – компоненты пируватдегидрогеназного комплекса. Спрогнозировано взаимодействие пирувата с различными изоформами малатдегидрогеназы: цитозольной НАДФ-зависимой изоформы (ME1), митохондриальной НАДФ-зависимой изоформы (ME3) и митохондриальной НАД-зависимой изоформы (ME2). Имеются данные о взаимосвязи пирувата с глицерол-3-фосфатдегидрогеназой и фосфолипазой A2, которая катализирует кальций-зависимый гидролиз 2-ацильных групп в 3-sn-фосфоглицеридах. При этом высвобождаются глицерофосфолипиды и арахидоновая кислота, которые сами являются предшественниками сигнальных молекул.

Предсказана возможность пирувата быть лигандом цистатион гамма-лиазы, которая осуществляет сульфидирование метионина; активирует сульфур-трансферазу, выполняющей детоксификацию цианида и биосинтез тиосульфатов. Оба эти белка генерируют эндогенную форму сероводорода, являющейся синаптическим модулятором, сигнальной молекулой, нейропротектором, регулятором артериального давления [41]. Пируват способен вступать во вза-

имодействие с цитохромом b5, представляющим собой мембраносвязанный гемопротеин, который функционирует в качестве переносчика электронов для нескольких мембраносвязанных оксигеназ.

Интересными являются данные о взаимосвязи лактата со многими рецепторами, в числе которых рецепторы гидроксикарбоновой кислоты HCAR1, HCAR2, HCAR3, проявляющие свои эффекты с использованием G-белок опосредованного пути. Кроме этого, показано, что лактат может взаимодействовать с альфа-2 адренергическими рецепторами ADRA2A, ADRA2B, ADRA2C, опосредующими катехоламиновое ингибирование аденилатциклазы под действием G-белков. С высокой степенью изучаемый интермедиат вступает во взаимодействие с опиоидными, дофаминовыми, мускариновыми холинэргическими, брадикининовыми, глутаматными, рецепторами лизофосфатидной кислоты, G-белок-связанным рецептором, что говорит об участии лактата в передаче нервного импульса [21]. Нейропротекторный эффект, вероятно, связан с белком MTRNR2, благодаря чему уменьшается продукция бета-амилоидного пептида при болезни Альцгеймера [22]. Стоит отметить функцию лактата выступать лигандом для нейромедиаторов: глутамат, дофамин, ацетилхолин, гистамин, простагландин E2.

Таким образом, спрогнозирована и экспериментально доказана метаболическая роль лактата в

уменьшении развития нейродегенеративных процессов, рядом ученых лактат рассматривается в качестве медиатора или гормона, участвующего в формировании памяти и нейропротекции [23]. Обсуждается применение лактата в клинических исследованиях при лечении ишемии и нейродегенеративных заболеваний, что имеет в своей основе стимулирующее действие лактата на процессы пластичности мозга. В частности, интересна роль лактата в качестве нейропротекторного фактора при болезни Альцгеймера, что определяется его способностью обеспечивать метаболическое сопряжение между астроцитами и нейронами в активных регионах мозга и участвовать в регуляции церебрального ангиогенеза [24, 26].

Нами была отмечена высокая вероятность взаимодействия лактата с адреналином, соматостатином, мелатонином, полипептидом поджелудочной железы, промеланин-концентрирующий гормоном. Также лактат может взаимодействовать по рецептор-опосредованному механизму с серотониновыми рецепторами, рецепторами гормонов галанина и простагландина Е.

Обращает на себя внимание высокая способность лактата и пирувата воздействовать на иммунологические и воспалительные процессы, как было спрогнозировано с помощью платформы PASS. Лактат связывается с интерлейкинами (IL) -8, IL-6 – мощными индукторами острой фазы, участвующими в окончательной дифференцировке В-клеток, лимфоцитов и моноцитов; IL-10, ингибирующим синтез цитокинов (гамма-интерферон, IL-2, IL-3, TNF и GM-CSF); IL-1 α , участвующим в воспалительном ответе и стимулирующим высвобождение простагландина и коллагеназы из синовиальных клеток. Пируват, в свою очередь, выступает лигандом для рецептора IL-31.

Эти данные подтверждены в ряде экспериментальных работ *ex vivo* и *in vivo*. Показано, что внутриклеточное содержание пирувата положительно коррелирует с уровнями IL-1 β и IL-10 у пациентов с внебольничной пневмонией. Повышение уровня пирувата частично поддерживает способность гипореактивных моноцитов к продукции цитокинов [42]. Отмечен противовоспалительный и потенциальный терапевтический эффект пирувата в экспериментальной модели аппендицита у крыс [43]. Обсуждается клиническое применение и лечебное действие назального спрея с пируватом при аллергическом рините [44, 45].

Отмечена способность лактата быть партнером взаимодействия для различных групп хемокинов. Так, хемокин CCL5 является аттрактантом для моноцитов крови, Т-хелперов и эозинофилов, вызывает выброс гистамина из базофилов. Связываясь с хемокинами CCR1, CCR3, CCR4 и CCR5, является одним из ос-

новных ВИЧ-супрессивных факторов, продуцируемых CD8⁺ Т-клетками. Хемокин CXCL1 обладает активностью для нейтрофилов и может играть роль в воспалении, оказывая свое влияние на эндотелиальные клетки. В работе D. Zhang и соавт. (2019) показано, что лактирование остатков лизина служит эпигенетической модификацией, которая непосредственно стимулирует транскрипцию генов хроматина макрофагов. Лактирование гистонов способствует пониманию функций лактата и его роли в различных патофизиологических проявлениях инфекционной и неинфекционной природы, что может указывать на тесную функциональную взаимосвязь метаболического статуса и экспрессионного профиля клеток [46].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методами компьютерного моделирования был раскрыт спектр биологической активности лактата и пирувата, а также охарактеризованы белки-партнеры по взаимодействию. Изучаемые нами малые молекулы выполняют координационную роль в функционировании и модуляции медиаторного, гормонального, рецепторного ответов, иммунологических, воспалительных, антибактериальных, противовирусных реакций, экспрессии генов. Обсуждается использование естественных интермедиатов в качестве терапевтических средств для лечения ишемического инсульта, острых неврологических расстройств, нейродегенерации, что имеет в своей основе стимулирующее действие метаболитов на процессы пластичности мозга.

Проявление этих свойств, вероятно, реализуется через конформационную перестройку рецепторов, активных центров связывания, экспрессии множества генов, изменение функциональных проявлений каталитических и других белков. Полученные знания, очевидно, расширят наше понимание роли малых молекул в межмолекулярных взаимодействиях метаболит–белок. Публикации в этом направлении начали появляться только в 2009 г. и были обобщены в систематическом обзоре X. Li и соавт. [45]. В 2022 г. была высказана оригинальная точка зрения о связи малых молекул с белковыми мультимерами. С легкой руки авторов вводится термин «метаболическая запутанность», предстоит расшифровать наличие лиганд-связывающих карманов в белковых структурах для малых молекул, что даст возможность к интеграции метаболомики и белковой интерактомики [46].

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Kuhn M., Szklarczyk D., Pletscher-Frankild S., Blicher T.H., von Mering C., Jensen L.J. et al. STITCH 4: integration of protein-chemical interactions with user data. *Nucleic Acids Res.* 2014; 2:D401–407. DOI: 10.1093/nar/gkt1207.

2. Li S., Shui W. Systematic mapping of protein-metabolite interactions with mass spectrometry-based techniques. *Current Opinion in Biotechnology*. 2020;64:24–31. DOI: 10.1016/j.copbio.2019.09.002.
3. Tsukidate T., Li Q., Hang H.C. Targeted and proteome-wide analysis of metabolite-protein interactions. *Current Opinion in Chemical Biology*. 2020; 54:19–27. DOI: 10.1016/j.cbpa.2019.10.008.
4. Lipinski C., Hopkins A. Navigating chemical space for biology and medicine. *Nature*. 2004; 16;432(7019):855–861. DOI: 10.1038/nature03193.
5. Zhao T., Liu J., Zeng X., Wang W., Li S., Zang T. et al. Prediction and collection of protein-metabolite interactions. *Briefings in Bioinformatics*. 2021;22(5):bbab014. DOI: 10.1093/bib/bbab014.
6. Филимонов Д.А., Дружиловский Д.С., Лагунин А.А., Глоризова Т.А., Рудик А.В., Дмитриев А.В. и др. Компьютерное прогнозирование спектров биологической активности химических соединений: возможности и ограничения. *Biomedical Chemistry: Research and Methods*. 2018;1(1):e00004. DOI: 10.18097/BMCRM00004.
7. Elia I., Rossi M., Stegen S., Broekaert D., Doglioni G., van Gersel M. et al. Breast cancer cells rely on environmental pyruvate to shape the metastatic niche. *Nature*. 2019;568(7750):117–121. DOI: 10.1038/s41586-019-0977-x.
8. Karsy M., Guan J., Huang L.E. Prognostic role of mitochondrial pyruvate carrier in isocitrate dehydrogenase-mutant glioma. *Journal of Neurosurgery*. 2018;130(1):56–66. DOI: 10.3171/2017.9.JNS172036.
9. Brooks G.A. Lactate: link between glycolytic and oxidative metabolism. *Sports Medicine*. 2007;37(4-5):341–343. DOI: 10.2165/00007256-200737040-00017.
10. Brooks G.A. Energy flux, lactate shuttling, mitochondrial dynamics, and hypoxia. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2016;903:439–455. DOI: 10.1007/978-1-4899-7678-9_29.
11. Poroikov V.V., Filimonov D.A., Ihlenfeldt W.D., Glorizova T.A., Lagunin A.A., Borodina Y.V. et al. PASS biological activity spectrum predictions in the enhanced open NCI database browser. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 2003;43(1):228–236. DOI: 10.1021/ci020048r.
12. Szklarczyk D., Santos A., von Mering C., Jensen L.J., Bork P., Kuhn M. STITCH 5: augmenting protein-chemical interaction networks with tissue and affinity data. *Nucleic Acids Res.* 2016;44(D1):D380–384. DOI: 10.1093/nar/gkv1277.
13. Wang Y., Huang Y., Yang J., Zhou F.Q., Zhao L., Zhou H. Pyruvate is a prospective alkalizer to correct hypoxic lactic acidosis. *Mil. Med. Res.* 2018;5(1):13. DOI: 10.1186/s40779-018-0160-y.
14. Maekawa K., Sugita C., Yamashita A., Moriguchi-Goto S., Furukoji E., Sakae T. et al. Higher lactate and purine metabolite levels in erythrocyte-rich fresh venous thrombus: Potential markers for early deep vein thrombosis. *Thromb. Res.* 2019;177:136–144. DOI: 10.1016/j.thromres.2019.03.011.
15. Feng T., Zhao X., Gu P., Yang W., Wang C., Guo Q. et al. Adipocyte-derived lactate is a signalling metabolite that potentiates adipose macrophage inflammation via targeting PHD2. *Nature Communications*. 2022;13(1):5208. DOI: 10.1038/s41467-022-32871-3.
16. Gray L.R., Tompkins S.C., Taylor E.B. Regulation of pyruvate metabolism and human disease. *Cell Mol. Life Sci.* 2014;71(14):2577–2604. DOI: 10.1007/s00018-013-1539-2.
17. Sharma A.B., Barlow M.A., Yang S.H., Simpkins J.W., Mallet R.T. Pyruvate enhances neurological recovery following cardiopulmonary arrest and resuscitation. *Resuscitation*. 2008;76(1):108–119. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2007.04.028.
18. Жирнов О.П., Маныкин А.А. Ph-зависимые перестройки в структуре вируса гриппа. *Вопросы вирусологии*. 2014;59(3):41–46.
19. Mallet R.T., Olivencia-Yurvati A.H., Bünger R. Pyruvate enhancement of cardiac performance: Cellular mechanisms and clinical application. *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. 2018;243(2):198–210. DOI: 10.1177/1535370217743919.
20. Moro N., Ghavim S.S., Harris N.G., Hovda D.A., Sutton R.L. Pyruvate treatment attenuates cerebral metabolic depression and neuronal loss after experimental traumatic brain injury. *Brain Res.* 2016;1642:270–277. DOI: 10.1016/j.brainres.2016.04.005.
21. Zhang J.J., Zhang Z.Z., Ke J.J., He X.H., Zhan J., Chen D.L. et al. Protection against intestinal injury from hemorrhagic shock by direct peritoneal resuscitation with pyruvate in rats. *Shock*. 2014;42(5):464–471. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000230.
22. Sharma P., Mongan P.D. Hypertonic sodium pyruvate solution is more effective than Ringer's ethyl pyruvate in the treatment of hemorrhagic shock. *Shock*. 2010;33(5):532–540. DOI: 10.1097/SHK.0b013e3181cc02b3.
23. Proia P., Di Liegro C.M., Schiera G., Fricano A., Di Liegro I. Lactate as a metabolite and a regulator in the central nervous system. *Int. J. Mol. Sci.* 2016;17(9):1450. DOI: 10.3390/ijms17091450.
24. Zhang J., Muri J., Fitzgerald G., Gorski T., Gianni-Barrera R., Masschelein E. et al. Endothelial lactate controls muscle regeneration from ischemia by inducing M2-like macrophage polarization. *Cell Metab.* 2020;31(6):1136–1153.e7. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.05.004.
25. Zhang M., Wang Y., Bai Y., Dai L., Guo H. Monocarboxylate transporter 1 may benefit cerebral ischemia via facilitating lactate transport from glial cells to neurons. *Front Neurol.* 2022;13:781063. DOI: 10.3389/fneur.2022.781063.
26. Sag S., Elemen L., Masrabaci K., Recber S.F., Sonmez Y., Aydin S. et al. Potential therapeutic effects of ethyl pyruvate in an experimental rat appendicitis model. *J. Pediatr. Surg.* 2022;57(10):457–462. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2021.11.016.
27. Seo M.S., Kim H.J., Kim H., Park S.W. Ethyl pyruvate directly attenuates active secretion of HMGB1 in proximal tubular cells via induction of heme oxygenase-1. *J. Clin. Med.* 2019;8(5):629. DOI: 10.3390/jcm8050629.
28. Otto N.A., Butler J.M., Schuurman A.R., Brands X., Haak B.W., Klarenbeek A.M. et al. Intracellular pyruvate levels positively correlate with cytokine production capacity in tolerant monocytes from patients with pneumonia. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2022;1868(11):166519. DOI: 10.1016/j.bbadis.2022.166519.
29. Ярцев В.Н. Парадоксальное действие ацидоза на нейрогенный тонус кровеносных сосудов в условиях низкой температуры. *Биомедицинская радиоэлектроника*. 2014;4:84–85.

30. Rauckhorst A.J., Taylor E.B. Mitochondrial pyruvate carrier function and cancer metabolism. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2016;38:102–109. DOI: 10.1016/j.gde.2016.05.003.
31. Frank D., Kuts R., Tsenter P., Gruenbaum B.F., Grinshpun Y., Zvenigorodsky V. et al. The effect of pyruvate on the development and progression of post-stroke depression: A new therapeutic approach. *Neuropharmacology*. 2019;155:173–184. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2019.05.035.
32. Zager R.A., Johnson A.C., Becker K. Renal cortical pyruvate depletion during AKI. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2014;25(5):998–1012. DOI: 10.1681/ASN.2013070791.
33. Chavez-Perez V.A., Strasberg-Rieber M., Rieber M. Metabolic utilization of exogenous pyruvate by mutant p53 (R175H) human melanoma cells promotes survival under glucose depletion. *Cancer Biol. Ther.* 2011;12(7):647–656. DOI: 10.4161/cbt.12.7.16566.
34. Liu Q., Huo Y., Zheng H., Zhao J., Jia L., Wang P. Ethyl pyruvate suppresses the growth, invasion and migration and induces the apoptosis of non-small cell lung cancer cells via the HMGB1/RAGE axis and the NF- κ B/STAT3 pathway. *Oncol. Rep.* 2019;42(2):817–825. DOI: 10.3892/or.2019.7176.
35. Chen B., Na F., Yang H., Li R., Li M., Sun X. et al. Ethyl pyruvate alleviates radiation-induced lung injury in mice. *Biomed. Pharmacother.* 2017;92:468–478. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.05.111.
36. Delgado-Goni T., Miniotti M.F., Wantuch S., Parkes H.G., Marais R., Workman P. et al. The BRAF inhibitor vemurafenib activates mitochondrial metabolism and inhibits hyperpolarized pyruvate-lactate exchange in BRAF-mutant human melanoma cells. *Mol. Cancer Ther.* 2016;15(12):2987–2999. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-16-0068.
37. Luo W., Hu H., Chang R., Zhong J., Knabel M., O'Meally R. et al. Pyruvate kinase M2 is a PHD3-stimulated coactivator for hypoxia-inducible factor 1. *Cell*. 2011;145(5):732–744. DOI: 10.1016/j.cell.2011.03.054.
38. Halestrap A.P., Wilson M.C. The monocarboxylate transporter family-role and regulation. *IUBMB Life*. 2012;64(2):109–119. DOI: 10.1002/iub.572.
39. Zhang L., Gui X., Zhang X., Dai Y., Wang X., Tong X. et al. Endothelial cell: lactate metabolic player in organ regeneration. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2021;9:701672. DOI: 10.3389/fcell.2021.701672.
40. Song J., Lee K., Park S.W., Chung H., Jung D., Na Y.R. et al. Lactic acid upregulates VEGF expression in macrophages and facilitates choroidal neovascularization. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2018;59(8):3747–3754. DOI: 10.1167/iovs.18-23892.
41. Kuo M.M., Kim D.H., Jandu S., Bergman Y., Tan S., Wang H. et al. MPST but not CSE is the primary regulator of hydrogen sulfide production and function in the coronary artery. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2016;310(1):H71–79. DOI: 10.1152/ajpheart.00574.2014.
42. Tang F., Lane S., Korsak A., Paton J.F., Gourine A.V., Kasparov S. et al. Lactate-mediated glia-neuronal signalling in the mammalian brain. *Nature Communications*. 2014;5:3284. DOI: 10.1038/ncomms4284.
43. Zhang M., Cheng X., Dang R., Zhang W., Zhang J., Yao Z. Lactate deficit in an alzheimer disease mouse model: the relationship with neuronal damage. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2018;77(12):1163–1176. DOI: 10.1093/jnen/nly102.
44. Li L.S., Wang R.Q., Guan K. Treatment effect of sodium pyruvate nasal spray on allergic rhinitis. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2017;31(2):103–106. In Chinese. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1781.2017.02.006.
45. Martin A., Lupfer C., Amen R. Sodium pyruvate nasal spray reduces the severity of nasal inflammation and congestion in patients with allergic rhinitis. *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* 2022;35(6):291–295. DOI: 10.1089/jamp.2022.0025.
46. Zhang D., Tang Z., Huang H., Zhou G., Cui C., Weng Y. et al. Metabolic regulation of gene expression by histone lactylation. *Nature*. 2019;574(7779):575–580. DOI: 10.1038/s41586-019-1678-1.
47. Li X., Wang X., Snyder M. Systematic investigation of protein-small molecule interactions. *IUBMB Life*. 2013;65(1):2–8. DOI: 10.1002/iub.1111.
48. Skolnick J., Zhou H. Implications of the essential role of small molecule ligand binding pockets in protein-protein interactions. *J. Phys. Chem. B*. 2022;126(36):6853–6867. DOI: 10.1021/acs.jpcc.2c04525.

Информация об авторах

Колотьева Наталия Александровна – д-р мед. наук, доцент, ст. науч. сотрудник, лаборатория нейробиологии и тканевой инженерии, отдел молекулярных и клеточных механизмов нейропластичности, Институт мозга, Научный центр неврологии, г. Москва, kolotyeva.n@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7853-6222>

Гильмиярова Фрида Насыровна – д-р мед. наук, профессор, кафедра фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой, заслуженный деятель науки РФ, СамГМУ, г. Самара, kaf_biohim@samsmu.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5992-3609>

Гусякова Оксана Анатольевна – д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой, СамГМУ, г. Самара, o.a.gusyakova@samsmu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5619-4583>

Семашкова Екатерина Александровна – ассистент, кафедра фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой, СамГМУ, г. Самара, e.a.semashkova@samsmu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5023-9031>

(✉) Колотьева Наталия Александровна, kolotyeva.n@yandex.ru

Поступила в редакцию 22.06.2022;
одобрена после рецензирования 10.03.2023;
принята к публикации 23.03.2023

УДК: 616.345/.351-006.6-089.843-089.168.1-06-02:616.34-008.87
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-3-120-131>



Возможная роль особенностей кишечного микробиома у пациентов с колоректальным раком как причина несостоятельности анастомоза

Косарева П.В.^{1,3}, Конев Р.А.², Годовалов А.П.¹, Сивакова Л.В.¹, Самоделкин Е.И.¹

¹ Пермский государственный медицинский университет (ПГМУ) им. акад. Е.А. Вагнера
Россия, 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26

² Городская клиническая больница (ГКБ) № 9
Россия, 426063 г. Ижевск, Промышленная улица, 52

³ Пермский государственный национальный исследовательский университет (ПГНИУ)
Россия, 614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: на основе анализа литературных данных определить значимые факторы кишечной непроходимости у пациентов с колоректальным раком (КРР).

Материалы и методы. Проанализировано 84 литературных источника из баз данных Scopus, Web of Science, Google Scholar, PubMed, а также находящихся в свободном доступе в Google.

Результаты. Обсуждаются преобладающие причины несостоятельности анастомозов после операций по поводу КРР, анализируется роль микробиома в развитии послеоперационных осложнений. Микробиом кишечника больных КРР содержит бактерии, которые в норме не обнаруживаются в физиологических условиях, и сами эти бактерии способствуют развитию заболевания, а также несостоятельности кишечного шва после операции по поводу кишечной непроходимости, прогрессированию процесса канцерогенеза. Этот эффект обусловлен продукцией бактериальных метаболитов, влиянием на иммунную систему человека и конкуренцией с облигатной микрофлорой кишечника. Однако использование медикаментозного лечения, в том числе антибиотиков, приводит к массовой гибели облигатной микрофлоры. Поэтому важен поиск таких препаратов и методов лечения, которые по возможности не оказывают существенного негативного влияния на микробиом, но способны уничтожать патогенные микроорганизмы. Предложена концепция российских авторов, заключающаяся во внутриспросветном применении рифаксими-α для профилактики гнойно-септических осложнений и несостоятельности анастомозов при реконструктивных операциях на дистальном отделе толстой кишки.

Заключение. Несостоятельности анастомозов после операций по поводу КРР в значительной мере способствуют специфические для этого контингента пациентов нарушения кишечного микробиоценоза, которые могут быть устранены использованием антибактериальных препаратов.

Ключевые слова: микробиота кишечника, рак, кишечная непроходимость, несостоятельность анастомоза

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: Косарева П.В., Конев Р.А., Годовалов А.П., Сивакова Л.В., Самоделкин Е.И. Возможная роль особенностей кишечного микробиома у пациентов с колоректальным раком как причина несостоятельности анастомоза. *Бюллетень сибирской медицины*. 2023;22(3):120–131. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-3-120-131>.

Possible role of features of the intestinal microbiome in patients with colorectal cancer as a cause of anastomotic leak

Kosareva P.V.^{1,3}, Konev R.A.², Godovalov A.P.¹, Sivakova L.V.¹, Samodelkin E.I.¹

¹ Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner
26, Petropavlovskaya Str., Perm, 614990, Russian Federation

² City Clinical Hospital No. 9
52, Industrial Str., Izhevsk, 426063, Russian Federation

³ Perm State University
15, Bukchireva Str., Perm, 614990, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. Following the analysis of literature data, to determine significant factors of intestinal obstruction in patients with colorectal cancer.

Materials and methods. We analyzed 84 literature sources from the Scopus, Web of Science, Google Scholar, and PubMed databases, as well as open access articles on Google.

Results. The predominant causes of anastomotic leaks after operations for colorectal cancer are discussed, the role of the microbiome in the development of postoperative complications is analyzed. The intestinal microbiome of patients with colorectal cancer contains bacteria that are not normally found under physiological conditions. These bacteria contribute to the development of disease, suture failure after surgery for intestinal obstruction, and progression of carcinogenesis. This effect is due to the production of bacterial metabolites, the effect on the human immunity, and competition with obligate intestinal microflora. On the other hand, the use of drug therapy, including antibiotics, leads to mass death of obligate bacteria. Therefore, it is important to search for drugs and treatment methods that, if possible, do not have a significant negative impact on the microbiome, but are capable of destroying pathogenic microorganisms. The concept of Russian authors was proposed, which consists in the intraluminal use of rifaximin- α for the prevention of purulent and septic complications and anastomotic leaks during reconstructive surgeries on the distal colon.

Conclusion. Anastomotic leaks after operations for colorectal cancer are largely facilitated by the imbalance of the intestinal microbiome typical of this group of patients, which can be eliminated by the use of antimicrobial drugs.

Keywords: intestinal microbiota, cancer, intestinal obstruction, anastomotic leak

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: Kosareva P.V., Konev R.A., Godovalov A.P., Sivakova L.V., Samodelkin E.I. Possible role of features of the intestinal microbiome in patients with colorectal cancer as a cause of anastomotic leak. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2023;22(3):120–131. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-3-120-131>.

ВВЕДЕНИЕ

Онкологические заболевания толстой кишки в настоящее время в Российской Федерации занимают одну из лидирующих позиций по заболеваемости и смертности [1], что отражает общемировую тенденцию [2]. Ежегодно колоректальный рак (КРР) поражает более 250 тыс. человек и является причиной примерно трети смертей от онкологических заболеваний [3].

В формировании КРР определенную роль играет наследственная предрасположенность к заболеванию, в частности, мутация гена *K-Ras* может сопровождаться постоянным уровнем его активности, что позволяет клеткам уклоняться от апоптоза и быстро и неконтролируемо пролиферировать [3]. Вместе с тем большая часть случаев КРР являются спорадическими и в значительной степени связаны с совокупностью управляемых факторов риска окружающей среды [4].

Согласно утверждению Всемирной организации здравоохранения, факторами риска могут являться расовая принадлежность, возраст, неблагоприятный семейный анамнез и генетическая предрасположенность (ответственные менее чем за 25% случаев колоректального рака [5]), предшествующие воспалительные заболевания толстой кишки, в том числе семейный аденоматозный полипоз, аденома [6, 7].

Кишечная непроходимость (КН) при КРР может возникать в результате развития самого заболевания (например, чрезмерного роста опухоли), противораковой терапии как таковой (например, рубцевание после проведения радиотерапии) или в результате других причин [8]. Обычно КН у таких пациентов приводит к тяжелым последствиям, и ее лечение нередко представляет собой большие трудности [9].

Для многих пациентов со злокачественными новообразованиями желудочно-кишечного тракта диссеминация брюшной полости опухолевыми клетками (перитонеальный карциноматоз) является обычным способом метастазирования и прогрессирования заболевания. Несмотря на обнадеживающие результаты, показанные циторедуктивной хирургией и внутрибрюшинной химиотерапией, у большинства пациентов, у которых развивается перитонеальный карциноматоз на фоне рака желудочно-кишечного тракта, прогноз неблагоприятный, а злокачественная непроходимость кишечника представляет собой общую терминальную фазу патологического процесса [10]. Прогноз в случае неосложненной карциноматозом перфорации кишки вследствие КН также может стать фатальным, особенно в случае развития фекального перитонита [11]. Несомненно, что злокачественная непроходимость толстой кишки напрямую связана с рецидивами рака и более низкой общей выживаемостью независимо от стадии и адъювантной химиотерапии [12].

Частота несостоятельности анастомоза после операции по поводу КРР варьирует, составляя в среднем до 15% случаев; при этом факторы, приводящие к этому осложнению, различны и могут быть обобщены как факторы со стороны пациента (наличие хронических инфекций, заболеваний внутренних органов и эндокринной системы) и как факторы со стороны хирурга (выбор метода хирургического вмешательства и т.д.) [13–18]. По другим данным, эта частота составляет 4–5% [19], 12% [20]. Известно, что риск несостоятельности анастомоза выше у пациентов мужского пола, нежели у пациентов женского пола [21]. Тем не менее факторы, коррелирующие с КН у пациентов с КРР, при всем своем многообразии остаются неясными, не определен доминирующий фактор [22].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализировано 84 литературных источника из баз данных Scopus, Web of Science, Google Scholar, PubMed, а также находящихся в свободном доступе в Google. Анализ литературных данных проводился с учетом этических стандартов, разработанных в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 № 266.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основные подходы к предупреждению КН у пациентов с КРР. Поскольку развитие несостоятельности анастомоза после операции на кишечнике по поводу КРР – опасное для жизни осложнение [23], а отсутствие правильного заживления анастомоза может привести к развитию перитонита, дополнительный уход, который требуется этим пациентам, связан с более длительным пребыванием в стационаре и повышенными экономическими затратами, в категории этих пациентов отмечаются высокие показатели заболеваемости и смертности и менее благоприятный онкологический прогноз, поэтому поиск оптимальных биомаркеров несостоятельности анастомоза, включая микробиологические показатели, чрезвычайно важен [24], тем более, что хирургическая травма, по-видимому, вызывает такие сложные реакции, как генотипические и фенотипические изменения в комменсальной микробиоте, повышающие их патогенный потенциал, что обуславливает разрушение ткани и вызывает несостоятельность анастомоза [25].

Безусловно, адекватное медикаментозное лечение, включая соответствующую инфузионную терапию, раннее начало использования антибиотиков и лечение сопутствующих заболеваний в соответствии с международными рекомендациями, имеют несомненное значение для выздоровления пациента после оперативного вмешательства по поводу КН, ассоциированной с колоректальным раком [11].

В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что комбинированная периоперационная системная антибиотикопрофилактика и пролонгированные местные антибиотики, направленные против распространенных кишечных грамотрицательных и грамположительных патогенов в механически очищенном кишечнике, эффективны для предотвращения несостоятельности кишечного ана-

стомоза [26]. Все вышесказанное свидетельствует о том, что поиск оптимальных путей, подходов, методологических концепций в лечении такого сложного контингента больных, как пациенты с КН, развившейся на фоне КРР, несомненно, продолжает оставаться чрезвычайно актуальным в настоящее время.

Роль кишечной микробиоты в развитии КН на фоне колоректального рака. Нормальная микрофлора. Недавние исследования продемонстрировали, что в кишечнике пациентов с колоректальными опухолями содержится микробиота, отличная от той, которая свойственна физиологическим условиям в толстой кишке, и что эта микробиота может способствовать и возникновению самого злокачественного заболевания, и несостоятельности кишечного шва после оперативного вмешательства по поводу КН, и прогрессированию процесса канцерогенеза [26, 27].

Микробиота состоит из различных бактериальных таксонов, заселяющих эпителиальные барьеры разных органов хозяина. Микробиота (микробиом) — это метаболически активная экосистема, которая взаимодействует с эпителиальными и стромальными клетками и играет важную роль в здоровье человека, выполняя различные функции, такие как продукция важных метаболитов, предотвращение заражения патогенами, контроль чрезмерного роста некоторых групп бактерий для предотвращения изменения местной окружающей среды токсичными бактериями. Кроме того, микробиота важна для активации иммунной системы хозяина. Количество и разнообразие видов микроорганизмов в кишечнике увеличивается в продольном направлении от желудка к толстой кишке [28]. Короткоцепочечные жирные кислоты, продуцируемые облигатной микрофлорой, являются основным источником бутирата, пропионата и ацетата, которые используются в качестве источника энергии в кишечнике и помогают пролиферации и дифференцировке эпителиальных клеток кишечника [5].

В последнее десятилетие многочисленные работы установили четкую взаимосвязь между изменениями в составе микробиоты кишечника и различными патологиями человека: ожирение и связанные с ним метаболические нарушения (например, диабет 2-го типа и неалкогольная жировая дистрофия печени), аутоиммунные заболевания (например, диабет 1-го типа и воспалительное заболевание кишечника) и некоторые типы рака характеризуются изменениями в микробиоме и кишечнике [28, 29].

Кроме того, микробиота в значительной степени способствует развитию лимфоидной ткани и может модулировать иммунную систему хозяина, как врожденную, так и адаптивную. Кишечная микро-

биота взаимодействует с элементами иммунного ответа всего организма через дендритные клетки или через стимуляцию эпителиальных рецепторов, даже в отсутствие бактериальной транслокации [30].

По локализации различают два типа кишечной микробиоты: пристеночная (микробиота слизистых оболочек) и просветная микробиота; в настоящее время в большей степени анализируется просветная микрофлора из-за простоты сбора образцов кала, напротив, пристеночную микробиоту обычно исследуют с помощью биопсии кишечной ткани, полученной при эндоскопии [31, 32]. Более того, состав микробиоты варьирует между слоем эпителиальных клеток, слоем слизи и просветом [33].

Именно пристеночная микробиота участвует в стимуляции секреции слизи и в производстве короткоцепочечных жирных кислот, таких как ацетат, бутират и пропионат, которые считаются регуляторами физиологии кишечника и медиаторами иммунной системы макроорганизма. Бутират участвует в метаболизме колоноцитов, усиливает барьерную функцию кишечника за счет увеличения выработки слизи и образования плотных контактов, стимулирует иммунитет слизистых оболочек, а также обладает противовоспалительным и противоопухолевым действием, поскольку подавляет пролиферацию раковых клеток [31, 32]. Противоопухолевый эффект бутирата связан с его ингибирующим действием на ферменты гистондеацетилазы (HDAC), которые способствуют канцерогенезу. Из-за метаболического сдвига раковых клеток в сторону гликолиза неиспользованный бутират накапливается и ингибирует проканцерогенные HDAC. Кроме того, недавние исследования показывают, что бутират может улучшить заживление ткани толстой кишки после операции на животных моделях, особенно в месте повторного соединения концов толстой кишки, анастомоза, после хирургической резекции [32].

Ацетат, продуцируемый анаэробами, в частности *Bifidobacterium*, участвует в механизмах защиты от внешних агентов, таких как инфекция, вызванная энтерогеморрагической кишечной палочкой [31]. Как было показано в эксперименте на крысах, после колэктомии состав пристеночной микрофлоры изменяется со значительным увеличением в микробиоме количества микроорганизмов родов *Enterococcus*, *Escherichia* и (или) *Shigella*. Однако до сих пор неясно, в какой степени изменение пристеночной микрофлоры может отражаться на сдвиге в просветной микрофлоре, выделяемой при проведении бактериологического исследования [31].

Патологические изменения кишечной микрофлоры при КРР. Дисбиоз определяется как аномальное и

преобладающее присутствие патогенов в окружающей среде или изменение рассматриваемой нормальной пропорции различных образцов, составляющих микробиоту. Эта новая «экосистема» также называется патобиомом [30].

Все больше данных указывает на то, что нарушение состава кишечной микробиоты тесно связано с КРР. Недавние исследования выявили *Streptococcus bovis*, энтеротоксигенные *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* и *Peptostreptococcus anaerobius* в качестве потенциальных инициаторов колоректального рака [26, 34].

При нарушении баланса нормальной микрофлоры количество кишечных пробиотических видов микроорганизмов, относящихся к родам *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, уменьшается, а количество бактерий, производящих энтеротоксины *Bacteroides*, *Escherichia coli* и *Clostridium difficile*, увеличивается. Бактерии секретируют множество токсических факторов, которые повреждают эпителиальные клетки кишечника, вызывая хронический воспалительный ответ и развитие КРР, в частности путем активации макрофагов слизистой оболочки кишки через М-клетки. Кроме того, хроническое воспаление в условиях высокого уровня окислительного стресса приводит к потере барьерных функций эпителиальных клеток, нарушению гуморального и Т-клеточного местного иммунитета [35].

Изменения баланса кишечных бактерий могут привести к изменениям уровней метаболитов кишечных микроорганизмов, таких как короткоцепочечные жирные кислоты (SCFA), полифенолы, витамины, катаболиты триптофана и полиамины; аномальные уровни SCFAs и молекул, связанных с метаболизмом аминокислот, подобных полиаминам, участвуют в прогрессировании рака и метастазировании в различных типах опухолей [28]. Эти микробные метаболиты взаимодействуют с иммунной системой хозяина и вызывают высвобождение факторов генотоксической вирулентности. К числу подобных микроорганизмов относятся *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Enterococcaceae* или *Campylobacter*, *Peptostreptococcus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Shigella*, *Salmonella* и *Streptococcus gallolyticus* [28, 29, 36]. На сегодняшний день переизбыток *Fusobacterium* в кишечнике может считаться потенциальным биомаркером КРР [29].

Такой микроорганизм, как *Fusobacterium nucleatum*, является наиболее часто наблюдаемым видом в микросреде колоректальной опухоли и влияет на прогрессирование заболевания посредством множества механизмов [37]. Избыточная колонизация

кишечника микроорганизмами рода *Fusobacterium* связана с активацией макрофагов после активации определенных микроРНК, в частности mRNA-21; miRNA-21 активирует интерлейкин-10 (IL-10) и простагландин E2 и вызывает снижение противоопухолевых супрессорных функций Т-клеток. Недавнее исследование показало, что *Fusobacterium* способствует устойчивости к химиотерапии при КРР, воздействуя на рецепторы врожденного иммунитета TLR4 и MYD88, а также специфические mRNA (mRNA18a и mRNA4082), ответственные за активацию аутофагии. Таким образом, пациенты с высоким уровнем *Fusobacterium* более подвержены неудачам химиотерапии и рецидивам заболевания [29]. Так называемая западная диета, богатая сахаром и животными жирами и с низким содержанием клетчатки, в частности, связана с увеличением *Bacteroides* [31]. Увеличение количества *Fusobacterium nucleatum* и *Bacteroides fragilis* тесно связано с возникновением КРР из-за воспалительных механизмов; вместе с тем *Faecalibacterium prausnitzii* является защитным фактором, вырабатывая бутират [38].

Предложена гипотеза о взаимосвязи между *Fusobacterium nucleatum* и КРР, согласно которой предполагаемый патогенный механизм включает активацию сигнального пути β-катенина, вызывающего клеточную пролиферацию (как следствие связывания между FadA и E-кадгерин, расположенным на клетки кишечного эпителия). *Fusobacterium nucleatum* статистически значимо преобладают у пациентов с КРР по сравнению со здоровыми людьми. Тем не менее количество *F. nucleatum* и *Bacteroides fragilis* (как в образце стула, так и в опухолевой ткани), по-видимому, увеличивается вместе с трансформацией от аденомы к аденокарциноме [30].

Peptostreptococcus spp. актуальны у пациентов с КРР: недавнее исследование показало, что пациенты с бактериемией, обусловленной *Peptostreptococcus* spp., имеют повышенный риск развития КРР, этот микроорганизм производит много сахаролитических и ферментированных продуктов, в том числе уксусную, изомасляную, изовалериановую и изокапроновую кислоты, и может способствовать кислой и гипоксической микросреде опухоли, что способствует бактериальной колонизации. Тем не менее крупных исследований в этом направлении к настоящему времени не проводилось. Что касается проканцерогенного действия, то известно, что этот микроорганизм посредством воздействия на TLR2 и TLR4 способствует накоплению активных форм кислорода [29, 36].

Peptostreptococcus anaerobius – анаэробные бактерии, избирательно обитающие в избыточном ко-

личестве в просвете толстой кишки и на слизистых оболочках пациентов с КРР, но ее механизмы патогенного и канцерогенного воздействия остаются неустановленными. На сегодняшний день известно, что *P. anaerobius* прикрепляются к слизистой оболочке кишки и ускоряют развитие КРР в эксперименте у мышей АрсMin /+.

Исследования *in vitro* и просвечивающая электронная микроскопия демонстрируют, что *P. anaerobius* избирательно прикрепляется к клеточным линиям КРР (HT-29 и Caco-2) по сравнению с нормальными эпителиальными клетками толстой кишки (NCM460) посредством белка клеточной стенки *P. anaerobius*, который напрямую связывается с клетками толстой кишки через интегрин $\alpha 2/\beta 1$ -рецептор, часто сверхэкспрессируемый в опухолях КРР человека и клеточных линиях. Взаимодействие между PCWBR2 и интегрином $\alpha 2/\beta 1$ индуцирует активную пролиферацию клеток, в том числе с участием пути активации ядерного фактора κB (NF- κB), который, в свою очередь, вызывает провоспалительную реакцию, на что указывают повышенные уровни цитокинов, таких как IL-10 и интерферон гамма, в опухолях мышей АрсMin /+, получавших *P. anaerobius*. Выявленная взаимосвязь может являться перспективной терапевтической мишенью при лечении колоректального рака [39].

Streptococcus gallolyticus (*Streptococcus bovis*) выявляются примерно у 20–50% пациентов с колоректальным раком, в то время как в популяции его распространенность в данном биотопе составляет не более 5% [5].

Отмечается рост энтеротоксигенного варианта *Bacteroides fragilis* в образцах кала пациентов с КРР; *B. fragilis* разрушает белок E-cadherin и активирует передачу сигналов ядерного β -катенина и индуцирует экспрессию c-Myc и клеточную пролиферацию [5]. Токсин *B. fragilis* активирует сигнальные пути Wnt и NF- κB и усиливает высвобождение эпителием провоспалительных молекул [28]. Присутствие энтеротоксигенных *B. fragilis*, а также *F. nucleatum* в слизистой оболочке толстой кишки связано с более тяжелой стадией КРР, связанной с повышенными уровнями медиаторов воспаления, включая MMP-9 [40].

Бактероиды, особенно в сочетании с *Escherichia coli*, имеют несомненное значение в развитии КРР (что было подтверждено в экспериментах на мышах), в том числе его семейных форм. Среди механизмов упоминается и действие через активацию NF- κB , и деградация муцина. Но самостоятельно, вне ассоциаций с другими бактериями, они, как правило, не проявляют канцерогенных свойств [29].

Сама по себе *E. coli* характеризуются экспрессией генотоксинов, таких как цикломодулины Cif (фактор ингибирования клеточного цикла), цитотоксический некротизирующий фактор (CNF-1) или колибактин; в колоноцитах также CNF-1 влияет на актиновый цитоскелет, вызывая обратимое клеточное старение, которое потенциально связано с хромосомными абберациями и геномной нестабильностью [29].

Колибактин – еще один генотоксин бактериального происхождения, который может вмешиваться в клеточный цикл и способствовать пролиферации эпителиальных клеток через повреждение ДНК, мутации и геномную нестабильность, а затем и рост опухоли [5]. Более высокая экспрессия генов токсина *B. fragilis* и колибактина была обнаружена у пациентов с семейным аденоматозным полипозом по сравнению со здоровыми людьми. Кроме того, некоторые микробные метаболиты, полученные с пищей, могут вызывать генотоксические и цитотоксические эффекты. Сообщалось, что *Clostridium*, *Bacteroides* и *E. coli* обладают такой способностью [30]. Некоторые штаммы *E. coli* и *B. fragilis* продуцируют генотоксины [30].

У пациентов с колоректальным раком *Ruminococcus bromii*, *Clostridium clostridioforme* и *Bifidobacterium longum* менее распространены по сравнению с нормальной популяцией [5]. Так, *S. bovis/gallolyticus* может колонизировать и расти в тканях толстой кишки посредством связывания коллагена и гистонподобного белка А с коллагеном I, IV, фибронектином, фибриногеном в тканях толстой кишки [5], а также действует посредством активации NF- κB и IL-8 [29]. *Clostridium difficile* в настоящее время является наиболее частой причиной инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, с увеличением распространенности, тяжести и смертности нозокомиальной и внебольничной инфекции, вызванной клостридиями, которая составляет примерно одну треть всех клостридиальных инфекций. Также наблюдается повышенная частота бессимптомной колонизации, особенно у пациентов из группы высокого риска [41].

О роли клостридий в этом процессе свидетельствуют исследования отдельных авторов. Патогенная микрофлора ответственна за избыток свободных радикалов, в особенности это касается *Enterococcus faecalis* [5]. Токсин *E. coli* (токсин колибактина) вызывает перекрестные связи и двухцепочечные разрывы ДНК [28]. Вирулентность такого агрессивного микроорганизма, как *Pseudomonas aeruginosa*, регулируется наличием специфических продуктов ферментации [33].

ВОЗМОЖНАЯ РОЛЬ ВИРУСОВ И ГРИБОВ В ПАТОЛОГИЧЕСКОМ ПРОЦЕССЕ

Микробиом кишечника не ограничивается только бактериями, но также включает вирусы и микроскопические грибки, и существует высокая нагрузка вирусной ДНК в опухолях по сравнению с нормальной доброкачественной тканью, это, в основном, касается таких вирусных инфекций как папилломавирусные, полиомавирусные инфекции человека, вирусы герпеса человека [28]. Кроме того, актуальны также *Orthobunyavirus*, *Inovirus* и *Tunalikevirus*, *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium nucleatum* и генотоксические *Escherichia coli*, которые участвуют в формировании колоректального рака. Причем на ранних и поздних стадиях развития рака механизмы влияния микроорганизмов на прогрессирование болезни различны [28].

Метаболиты микробиоты. В то время как некоторые бактерии, такие как *F. nucleatum*, *E. coli* или *B. fragilis*, напрямую взаимодействуют с хозяином, связываясь с рецепторами на опухолевых или иммунных клетках, многие эффекты, вызванные бактериями, могут быть вызваны секретируемыми метаболитами. Микробиом кишечника является огромным источником секреторных белков и метаболитов, составляющих общий резервуар метаболитов в микросреде опухоли [29].

В процессе канцерогенеза воспалительные цитокины (IL-6 и другие) [42] и хемокины, продуцируемые раковыми клетками, привлекают незрелые миелоидные клетки и хелперные Т-клетки, участвующие в воспалении. Проонкогенное микроокружение характеризуется синтезом факторов роста и ангиогенных факторов и ферментов ремоделирования тканей, а также подавлением противоопухолевого Т-клеточного ответа, способствующих прогрессированию опухоли. При дисбиозе повышается проницаемость кишечной стенки, липополисахариды клеточной стенки некоторых бактерий проникают в организм хозяина, что побуждает иммунную систему секретировать цитокины и запускать каскад реакций, которые в конечном итоге приводят к воспалению. Местное воспаление способствует прогрессированию опухоли за счет протумогенных цитокинов и хемокинов, которые действуют как факторы роста и способствуют ангиогенезу [28].

Вообще влияние измененной микробиоты неоднозначно. Так, *F. nucleatum* ассоциируется с более низким уровнем CD3+ Т-клеток, повышенной продукцией фактора некроза опухоли альфа (TNF-α), IL-6, IL-12 и IL-17 (все они обладают проонкогенным эффектом), участвующих во многих иммунных реакциях. Тем не менее белок Far2, продуцируемый

этим микроорганизмом, способен предотвращать противоопухолевый эффект НК-клеток и других Т-клеток, связывающихся с ингибирующими рецепторами [30].

Напротив, некоторые микроорганизмы, по-видимому, обладают прямым защитным действием против роста опухоли, например, те, которые продуцируют короткоцепочечные жирные кислоты (бутират или ацетат). Согласно ранее опубликованным данным, *Bifidobacterium*, по-видимому, способны ингибировать прогрессирование опухоли, снижая уровень инфицирования энтеропатическими микроорганизмами и уменьшая продукцию продуктов желчи. Более того, некоторые микробы могут проявлять противоопухолевую активность благодаря взаимодействию с иммунной системой. Этот положительный эффект связан со стимуляцией фагоцитов, усилением цитотоксичности НК и увеличением выработки иммуноглобулинов, включая IgA (который способствует активности слизистого барьера). Данные экспериментальных исследований показывают, что *Bifidobacterium* могут способствовать и противоопухолевому иммунному ответу, ингибируя сигнальный путь NF-κB. Точно так же *Faecalibacterium prausnitzii* может иметь положительный эффект за счет индукции секреции IL-10 и модуляции ответа Treg. Так, IL-10 способен контролировать пролиферацию Th17-клеток, останавливая прогрессирование рака. Кроме того, IL-10 подавляет продукцию TNF-α и экспрессию iNOS [30].

Колоректальный рак обычно лечат цитотоксическими средствами, такими как 5-фторурацил, капецитабин и оксалиплатин, которые препятствуют репликации ДНК. Противоопухолевые препараты на основе платины, такие как оксалиплатин, вызывают серьезную токсичность для многих систем органов, включая кишечник. Его токсичность также влияет на микробиом кишечника через повреждение быстро регенерирующих клеток слизистой оболочки кишечника, нарушение иммунологических барьеров и изменение цитокинов окружающей среды и маркеров воспаления. Доказано, что высокое содержание *F. nucleatum* способствует химиорезистентности КРР, поскольку *F. nucleatum* прикрепляется к эпителиальному E-кадгерину хозяина, способствуя колоректальному канцерогенезу через адгезию фузобактерий. Также было обнаружено, что *F. nucleatum* опосредует химиорезистентность посредством нацеливания на специфические микро-РНК и элементы аутофагии. Его прямая связь с рецидивом КРР даже была предложена как метод прогнозирования исходов для пациентов или изменения химиотерапевтических режимов [40].

Колоректальный рак, таким образом, характеризуется измененной продукцией бактериальных метаболитов, непосредственно участвующих в метаболизме рака. Новые данные свидетельствуют о том, что диета с высоким содержанием клетчатки и полиненасыщенными жирными кислотами, полифенолами и пробиотиками, которые, как известно, регулируют микробиоту кишечника, может быть не только потенциальным механизмом снижения риска КРР в условиях первичной профилактики, но и способствовать усилению ответа на терапию рака при использовании в качестве адъюванта к традиционному лечению заболевания [28].

Измененный в послеоперационном периоде состав микробиоты кишечника может привести к серьезным осложнениям, включая несостоятельность анастомоза и инфекции области хирургического вмешательства; кроме того, кишечная микробиота может использоваться как возможный биомаркер в прогнозировании отдаленных результатов после хирургического лечения колоректального рака [43].

Таким образом, микробиота кишечника пациентов после колоректальной хирургии меняется вследствие хирургического стресса; развитие осложнений после хирургического вмешательства на кишке по поводу КРР (включая несостоятельность анастомоза и инфекции области хирургического вмешательства) может зависеть от бактериальных сдвигов, которые также могут влиять на прогноз и выживаемость у пациентов с послеоперационным колоректальным раком [43].

В течение 60 лет накапливались доказательства того, что несостоятельность анастомоза вызывается патогенными микроорганизмами, классическими примерами которых являются *E. faecalis* и *P. aeruginosa*, которые обладают способностью расщеплять коллаген и (или) расщеплять металлопротеиназу 9 (ММП-9) матрицы клетки хозяина [26]. Специфические бактериальные инфекции увеличивают риск несостоятельности анастомоза. В частности, установлена несомненная роль *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* (как бактерии, сильно влияющие на коллаген), при этом более эффективны оказались местно вводимые антибиотики [24].

Несостоятельность анастомоза, являющаяся весьма серьезной проблемой [44], в настоящее время связывают с *Enterococcus faecalis*, поскольку этот патоген обладает высокой активностью коллагеназы и активирует ММП-9, которые вносят основной вклад в разрушение тканей и воспаление кишечника. Металлопротеиназы представляют собой группу протеолитических ферментов, которые опосредуют деградацию внеклеточного матрикса и регулируют

высвобождение факторов роста, хемокинов и белков адгезии. Было показано, что высокие уровни ММП-9, желатиназы ММП с коллагеном IV типа в качестве основного субстрата являются маркером инвазии и ухудшают онкологический исход у пациентов с колоректальным раком. Тот факт, что штаммы *E. faecalis*, по-видимому, играют важную роль в патогенезе несостоятельности анастомоза и остаются в тканях анастомоза, несмотря на современные методы подготовки кишечника к операции, предполагает, что одним из упускаемых из виду элементов местного рецидива может быть подавление микробиома и наличие микробиома. Эти продуцирующие коллагеназу штаммы *E. faecalis* могут и взаимодействовать с резидентными макрофагами [30, 40]. Несостоятельность анастомоза при колоректальном раке ассоциирована не только с *Enterococcus* spp., микроорганизмами, продуцирующими β-лактамазу, но и с *Escherichia* spp. как наиболее распространенными патогенами [45].

Для несостоятельности кишечного анастомоза имеют значение также семейства Bacteroidaceae и Lachnospiraceae [46], *Clostridium difficile*, продуцирующие коллагеназу [30, 41]. Было обнаружено, что высокая численность *Bacteroides fragilis* связана с более неблагоприятным прогнозом, тогда как невысокая численность *Prevotella*, *Bacteroides* и *Faecalibacterium prausnitzii*, по-видимому, прогностически более благоприятный фактор [47].

Влияние колоректальной хирургии на микробиоту кишечника. На сегодняшний день влияние колоректальной хирургии на микробиоту кишечника полностью не выяснено [43]. Использование изотонических слабительных (например, полиэтиленгликоля) в качестве предоперационной подготовки, несомненно, оказывает отрицательное влияние на микробиоту; при этом при благоприятном стечении обстоятельств у неонкологических пациентов, получивших подобную предоперационную подготовку, показатели кишечной микробиоты приближаются к нормальным в среднем к 14-м сут после операции [43]. Установлено, что у пациентов с КРР отмечается увеличение количества *E. coli* и *Staphylococcus* в послеоперационном периоде [43].

Периоперационные препараты также могут изменять состав микробиома. Антациды нейтрализуют желудочную секрецию, что может нарушать баланс кислоточувствительных организмов в кишечнике. Вазоактивные препараты, которые часто используются в критических состояниях, могут вызывать гипоксию кишки, оказывающую влияние на бактериальную вирулентность. Опиоиды нарушают перистальтику и моторику желудочно-кишечного трак-

та, тем самым уменьшая механическое удаление из просвета избытка бактерий. Это может привести к кишечной непроходимости, дисбиозу и (или) избыточному бактериальному росту.

Периоперационные вмешательства могут вызывать усиленное размножение вирулентных бактериальных штаммов (например, *Enterococcus*, *Pseudomonas*), способных трансформироваться в штаммы с более агрессивным фенотипом, разрушающим ткани. Эти изменения могут способствовать развитию несостоятельности анастомоза [33]. Вместо «агрессивной» предоперационной подготовки солевыми слабительными и антибиотиками широкого спектра действия в настоящее время рассматривается «нежное» очищение кишечника пищевыми добавками и немикробицидными антивирулентными средствами, а не массовое уничтожение микробиома, как это принято в настоящее время. Положительный опыт выражается в снижении количества бактерий *Enterobacteriaceae* у данного контингента больных [40]. Рассматриваются также углеводные пищевые добавки, подавляющие вирулентность *P. aeruginosa* и *E. faecalis* и *Serratia marcescens*, не влияя на их рост [40].

Тем не менее в одном из современных обзоров, проведенных в соответствии с рекомендациями и принципами Оксфордского центра доказательной медицины (использованные базы данных включали PubMed, Cochrane Library, Embase, Scopus и Google Scholar) и посвященном обобщению опубликованных данных о профилактике несостоятельности анастомоза после колоректальной хирургии, утверждается, что механическая подготовка кишечника не снижает риска развития несостоятельности анастомоза, равно как и выбор хирургического доступа и тактики, исключая низкую перевязку нижней брыжеечной артерии; а вот использование перорального антибиотика снижает частоту несостоятельности анастомоза [48].

Отдельные авторы рекомендуют использовать антибиотики в послеоперационном периоде, действующие на *Escherichia coli* и *Enterococci* как на наиболее частые патогены [49, 50]. Хотя некоторые современные авторы предлагают использовать в качестве предоперационной подготовки такие антибиотики, как гентамицин в сочетании с эритромицином [20].

В последних исследованиях зарубежных авторов проводятся данные о сравнительной эффективности разных пероральных антибиотиков – как селективных, так и широкого спектра действия. Известно, что селективные антибиотики нацелены только на определенные (аэробные, грамотрицательные) бактерии, в то время как местные анаэробные бактерии

остаются в основном нетронутыми. Недостатком антибиотиков широкого спектра действия является то, что они вызывают более обширное уничтожение бактерий, что может привести к микробному дисбактериозу [51].

В качестве схем приводятся следующие: канамицин и метронидазол перорально в сочетании с парентеральным введением цефметазола коротким курсом, канамицин с эритромицином перорально плюс парентерально цефотиам в течение 48 ч, канамицин с эритромицином перорально и цефметазолом парентерально, полимиксин В с тобрамицином и амфотерицином В перорально и цефуроксим внутривенно и т.д. [51].

Многие авторы отдают предпочтение местному (пероральному или внутрипросветному) использованию антибиотиков в этой ситуации [52, 53]. Российские авторы сообщают об успешном внутрипросветном применении суспензии «Альфа Нормикс» (рифаксимина-α) для профилактики гнойно-септических осложнений и несостоятельности анастомозов при реконструктивных операциях на дистальных отделах толстой кишки [54].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на сегодняшний день является несомненной роль патобиома в формировании КН и несостоятельности шва при анастомозе, а также то, что использование антибиотиков само может нарушать эндогенный микробиом и вызывать устойчивость патогенов к антибиотикам. Поэтому важен поиск таких медикаментозных средств и методов лечения, которые по возможности не оказывают значимого отрицательного влияния на микробиом, но способны уничтожить патогенные микроорганизмы [25] и, тем самым, препятствовать несостоятельности кишечного шва и прогрессированию рака.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность); 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.
2. Sawicki T., Ruszkowska M., Danielewicz A., Niedźwiedzka E., Arłukowicz T., Przybyłowicz K.E. A Review of Colorectal Cancer in Terms of Epidemiology, Risk Factors, Development, Symptoms and Diagnosis. *Cancers*. 2021;13(9):2025. DOI: 10.3390/CANCERS13092025.
3. Hull R., Francies F.Z., Oyomno M., Dlamini Z. Colorectal cancer genetics, incidence and risk factors: in search for targeted therapies. *Cancer Management and Research*. 2020;12:9869–9882. DOI: 10.2147/CMAR.S251223.

4. Keum N.N., Giovannucci E. Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2019;16(12):713–732. DOI: 10.1038/S41575-019-0189-8.
5. Jahani-Sherafat S., Alebouyeh M., Moghim S., Ahmadi Amoli H., Ghasemian-Safaei H. Role of gut microbiota in the pathogenesis of colorectal cancer; a review article. *Gastroenterol. Hepatol. Bed. Bench*. 2018;11(2):101–109.
6. Hamoya T., Fujii G., Miyamoto S., Takahashi M., Totsuka Y., Wakabayashi K. et al. Effects of NSAIDs on the risk factors of colorectal cancer: a mini review. *Genes and Environment*. 2016;38:6. DOI: 10.1186/S41021-016-0033-0.
7. Macrae F.A., Goldberg R.M., Seres D., Savarese D.M.F. Colorectal cancer: Epidemiology, risk factors, and protective factors. Literature review current through: Aug. 2021. This topic last updated: Aug.30,2021.
8. Yu K., Liu L., Zhang X., Zhang Z., Rao B., Chen Y. et al. Surgical and conservative management of malignant bowel obstruction: outcome and prognostic factors. *Cancer Manag. Res*. 2020;12:7797–7803. DOI: 10.2147/CMAR.S256219.
9. Karakaş D.Ö., Yeşiltaş M., Gökçek B., Eğin S., Hot S. Etiology, management, and survival of acute mechanical bowel obstruction: Five-year results of a training and research hospital in Turkey. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2019;25(3):268–280. DOI: 10.14744/TJTES.2019.44834.
10. Franke A.J., Iqbal A., Starr J.S., Nair R.M., George T.J. Jr. Management of malignant bowel obstruction associated with GI cancers. *J. Oncol. Pract*. 2017;13(7):426–434. DOI: 10.1200/JOP.2017.022210.
11. Pisano M., Zorcolo L., Merli C. et al. 2017 WSES guidelines on colon and rectal cancer emergencies: obstruction and perforation. *World J. Emerg. Surg*. 2018;3:36. DOI: 10.1186/S13017-018-0192-3.
12. Munakata Sh., Murai Y., Koizumi A., Kato H., Yamamoto R., Ueda Sh. et al. Long-term outcomes of colorectal cancer patients with and without malignant large-bowel obstruction. *Colorect. Cancer*. 2018;7(2). DOI: 10.2217/CRC-2018-0001.
13. Ахметзянов Ф.Ш., Егоров В.И., Валеев А.И., Бухалова В.А. Лечение несостоятельности швов колоректального анастомоза: возможно ли сохранить анастомоз? *Сибирский онкологический журнал*. 2018;17(1):92–98. DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-1-92-98.
14. Climent M., Martin S.T. Complications of laparoscopic rectal cancer surgery. *Mini-invasive Surg*. 2018;2:45. DOI: 10.20517/2574-1225.2018.62.
15. An V., Chandra R., Lawrence M. Anastomotic failure in colorectal surgery: where are we at? *Indian J. Surg*. 2018;80(2):163–170. DOI: 10.1007/S12262-018-1745-0.
16. Söderbäck H., Gunnarsson U., Martling A. Incidence of wound dehiscence after colorectal cancer surgery: results from a national population-based register for colorectal cancer. *Int. J. Colorectal. Dis*. 2019;34(10):1757–1762. DOI: 10.1007/S00384-019-03390-3.
17. Weledji E.P. Is patient factor more important than surgeon-related factor in sepsis prevention in colorectal surgery? *International Journal of Surgery Open*. 2018;12:29–36. DOI: 10.1016/J.IJSO.2018.07.001.
18. Wallace B., Schuepbach F., Gaukel S., Marwan A.I., Staerkle R.F., Vuille-dit-Bille R.N. Evidence according to Cochrane Systematic Reviews on Alterable Risk Factors for Anastomotic Leakage in Colorectal Surgery. *Hindawi*. 2020.2020:9057963. DOI: 10.1155/2020/9057963.
19. Zhang G., Lian R., Sun L., Liu H., Wang Y., Zhou L. Redefined hyponatremia as a marker to exclude the diagnosis of anastomotic leakage after colorectal cancer surgery. *Journal of International Medical Research*. 2020;48(8):1–10. DOI: 10.1177/0300060520950565.
20. Broda M., Schlesinger N.H. Prevention of anastomotic leak following surgical treatment for rectal cancer. *Dan. Med. J*. 2020;67(10):A04200286.
21. Zhou C., Wu X.-R., Liu X.-H., Chen Y.-F., Ke J., He X.-W. et al. Male gender is associated with an increased risk of anastomotic leak in rectal cancer patients after total mesorectal excision. *Gastroenterology Report*. 2018;6(2):137–143. DOI: 10.1093/GASTRO/GOX039.
22. Lv X., Yu H., Gao P., Song Y., Sun J., Chen X. et al. A nomogram for predicting bowel obstruction in preoperative colorectal cancer patients with clinical characteristics. *World J. Surg. Onc*. 2019;17(1):21. DOI: 10.1186/S12957-019-1562-3.
23. Gessler B., Eriksson O., Angenete E. Diagnosis, treatment, and consequences of anastomotic leakage in colorectal surgery. *Int. J. Colorectal. Dis*. 2017;32(4):549–556. DOI: 10.1007/S00384-016-2744-X.
24. Gray M., Marland J.R.K., Murray A.F., Argyle D.J., Potter M.A. Predictive and diagnostic biomarkers of anastomotic leakage: a precision medicine approach for colorectal cancer patients. *J. Pers. Med*. 2021;11(6):471. DOI: 10.3390/JPM11060471.
25. Althumairi A.A., Canner J.K., Pawlik T.M., Schneider E., Nagarajan N., Safar B., Efron J.E. Benefits of Bowel Preparation Beyond Surgical Site Infection: A Retrospective Study. *Ann Surg*. 2016;264(6):1051–1057. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001576.
26. Cheng W.Y., Wu C.-Y., Yu J. The role of gut microbiota in cancer treatment: friend or foe? *Gut*. 2020;69(10):1867–1876. DOI: 10.1136/GUTJNL-2020-321153.
27. Phillips B. Reducing gastrointestinal anastomotic leak rates: review of challenges and solutions. *Open Access Surgery*. 2016;9:5–14. DOI: 10.2147/OAS.S54936.
28. Sánchez-Alcoholado L., Ramos-Molina B., Otero A., Laborada-Illanes A., Ordóñez R. et al. The role of the gut microbiome in colorectal cancer development and therapy response. *Cancers (Basel)*. 2020;12(6):1406. DOI: 10.3390/CAN12061406.
29. Ternes D., Karta J., Tsenkova M., Wilmes P., Haan S., Lellier E. Microbiome in colorectal cancer: how to get from meta-omics to mechanism? *Trends in Microbiology*. 2020;28(5):401–423. DOI: 10.1016/J.TIM.2020.01.001.
30. Bartolini I., Risaliti M., Ringressi M.N., Melli F., Nannini G., Amedei A. et al. Role of gut microbiota-immunity axis in patients undergoing surgery for colorectal cancer: Focus on short and long-term outcomes. *World J. Gastroenterol*. 2020;26(20):2498–2513. DOI: 10.3748/WJG.V26.I20.2498.
31. Agnes A., Puccioni C., D'Ugo D. The gut microbiota and colorectal surgery outcomes: facts or hype? A narrative

- review. *BMC Surg.* 2021;21(1):83. DOI: 10.1186/S12893-021-01087-5.
32. Hajjar R., Richard C.S., Santos M.M. The role of butyrate in surgical and oncological outcomes in colorectal cancer. *American Journal of Physiology.* 2021Apr.1;320(4):G601–G608. DOI: 10.1152/AJPGI.00316.2020.
33. Gershuni V.M., Friedman E.S. The microbiome-host interaction as a potential driver of anastomotic leak. *Current Gastroenterology Reports.* 2019;21(1):4. DOI: 10.1007/S11894-019-0668-7.
34. Saus E., Iraola-Guzmán S., Willis J.R., Brunet-Vega A., Galdón T. Microbiome and colorectal cancer: Roles in carcinogenesis and clinical potential. *Molecular Aspects of Medicine.* 2019;69:93–106. DOI: 10.1016/J.MAM.2019.05.001.
35. Si H., Yang Q., Hu H., Ding C., Wang H., Lin X. Colorectal cancer occurrence and treatment based on changes in intestinal flora. *Seminars in Cancer Biology.* 2021;70:3–10. DOI: 10.1016/J.SEMCANCER.2020.05.004.
36. Clos-García M., García K., Alonso C., Iruarizaga-Lejarréta M., D'Amato M., Crespo A et al. Integrative analysis of fecal metagenomics and metabolomics in colorectal cancer. *Cancers.* 2020;12(5):1142. DOI: 10.3390/cancers12051142.
37. Kasper S.H., Morell-Perez C., Wyche T.P. Colorectal cancer-associated anaerobic bacteria proliferate in tumor spheroids and alter the microenvironment. *Sci. Rep.* 2020;10(1):5321. DOI: 10.1038/S41598-020-62139-Z.
38. Morais de Sousa D.J., Cardoso de Sousa L.L., Fontenele L.C., Nogueira T.R. Betânia de Jesus e Silva de Almendra Freitas Gut microbiota in colorectal cancer: Evidence from observational studies. Microbiota intestinal en el cáncer colorrectal: Evidencia de estudios observacionales. *Rev. Chil. Nutr.* 2020;47(6):1009–1017. DOI: 10.4067/S0717-75182020000601009.
39. Long X., Wong C.C., Tong L., Chu E.S.H., Szeto C.H., Go M.Y.Y. et al. Peptostreptococcus anaerobius promotes colorectal carcinogenesis and modulates tumour immunity. *Nat. Microbiol.* 2019;4(12):2319–2330. DOI: 10.1038/S41564-019-0541-3.
40. Gaines S., Shao C., Hyman N., Alverdy J.C. Gut microbiome influences on anastomotic leak and recurrence rates following colorectal cancer surgery. *Br. J. Surg.* 2018;105(2):e131–e141. DOI: 10.1002/BJS.10760.
41. Baker S.E., Monlezun D.J., Ambrose W.L., Margolin D.A. Anastomotic leak is increased with clostridium difficile infection after colectomy: machine learning-augmented propensity score modified analysis of 46 735 patients. *The American Surgeon.* 2022;88(1):74–82. DOI: 10.1177/0003134820973720.
42. Grewal S., Korthouwer R., Bögels M., Braster R., Heemskerk N., Budding A.E. et al. Spillage of bacterial products during colon surgery increases the risk of liver metastases development in a rat colon carcinoma model. *Oncol. Immunology.* 2018;7(9):e1461302. DOI: 10.1080/2162402X.2018.1461302.
43. Koliarakis I., Athanasakis E., Sgantzios M., Mariolis-Sapsakos T., Xynos E., Chrysos E. et al. Intestinal microbiota in colorectal cancer surgery. *Cancers.* 2020;12(10):3011. DOI: 10.3390/CANCERS12103011.
44. Kent I., Jahansouz C., Ghuman A., Shpitz B., Kidron D., Yaffe V. et al. Human oral mucosal stem cells reduce anastomotic leak in an animal model of colonic surgery. *Eur. Surg. Res.* 2021;62(1):32–39. DOI: 10.1159/000514987.
45. Lohsiriwat V., Assawasirisin C. Anastomotic leakage following colorectal cancer surgery: incidence, presentation, pathogens, treatment and outcome. *J. Med. Assoc. Thai.* 2020;103(5):6–11.
46. Van Praagh J.B., de Goffau M.C.P., Bakker I.S., van Goor H., Harmsen H.J.M., Olinga P. et al. Mucus microbiome of anastomotic tissue during surgery has predictive value for colorectal anastomotic leakage. *Annals of Surgery.* 2019;269(5):911–916. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002651.
47. Lauka L., Reitano E., Carra M.C. Role of the intestinal microbiome in colorectal cancer surgery outcomes. *World J. Surg. Onc.* 2019;17(1):204. DOI: 10.1186/S12957-019-1754-X.
48. Chaouch M.A., Kellil T., Jeddi C., Saidani A., Chebbi F., Zouari K. How to Prevent Anastomotic Leak in Colorectal Surgery? A Systematic Review. *Annals of Coloproctology.* 2020;36(4):213–222. DOI: 10.3393/AC.2020.05.14.2.
49. Yang G., Woo Kim C., Lee S.-H. Patterns of antibiotics and pathogens for anastomotic leakage after colorectal cancer surgery. *Korean Journal of Clinical Oncology.* 2019;15(2):79–85. DOI: 10.14216/KJCO.19015.
50. Kayano H., Nomura E., Ueda Y., Kuramoto T., Machida T., Mukai M. et al. Short- and Long-term outcomes of 2-step stapled intracorporeal versus extracorporeal anastomosis in laparoscopic colectomy for colon cancer. *Anticancer Research.* 2019;39(11):6393–6401. DOI: 10.21873/ANTICANCER.13853.
51. Grewal S., Reuvers J.R.D., Abis G.S.A., Otten R.H.J., Kazemier G., Stockmann H.B.A.C. et al. Oral antibiotic prophylaxis reduces surgical site infection and anastomotic leakage in patients undergoing colorectal cancer surgery. *Biomedicine.* 2021;9(9):1184. DOI: 10.3390/BIOMEDICINES9091184.
52. Holubar S.D., Hedrick T., Gupta R. American Society for Enhanced Recovery (ASER) and Perioperative Quality Initiative (POQI) joint consensus statement on prevention of postoperative infection within an enhanced recovery pathway for elective colorectal surgery. *Perioper. Med.* 2017;6:4. DOI: 10.1186/s13741-017-0059-2.
53. Wirth U., Rogers S., Haubensack K., Schopf S. Local antibiotic decontamination to prevent anastomotic leakage short-term outcome in rectal cancer surgery. *International Journal of Colorectal Disease.* 2018;33(5):53–60. DOI: 10.1007/S00384-017-2933-2.
54. Грошин В.С., Мартынов Д.В., Набока Ю.Л., Бакуляров М.Ю., Мрыхин Г.А. Коррекция дисбиотических нарушений при диверсионном проктите: возможности внутрипросветной санации и профилактика осложнений после восстановительных операций. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2019;29(6):36–48. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-6-36-48.

Вклад авторов

Косарева П.В., Конев Р.А. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных. Годовалов А.П. – разработка концепции и дизайна, обоснование рукописи. Сивакова Л.В. – проверка критически важного интеллектуального содержания. Самоделкин Е.И. – окончательное утверждение для публикации рукописи.

Информация об авторах

Косарева Полина Владимировна – д-р мед. наук, профессор, профессор, и.о. зав. кафедрой пропедевтики детских болезней, ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера; профессор, кафедра неорганической химии, химической технологии и техносферной безопасности, ПГНИУ, г. Пермь, perm-bagira@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0853-925X>

Конев Роман Андреевич – гл. врач, ГКБ № 9, г. Ижевск, cancer500@mail.ru

Годовалов Анатолий Петрович – канд. мед. наук, доцент кафедры микробиологии и вирусологии, ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера, г. Пермь, agodovalov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5112-2003>

Сивакова Людмила Владимировна – канд. мед. наук, доцент кафедры патологической физиологии, ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера, г. Пермь, sivakova.lv@yandex.ru

Самоделкин Евгений Иванович – профессор, д-р мед. наук, профессор кафедры патологической физиологии, ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера, г. Пермь, sei-p@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0976-8863>

(✉) **Конев Роман Андреевич**, cancer500@mail.ru

Поступила в редакцию 22.12.2022;
одобрена после рецензирования 12.01.2023;
принята к публикации 16.02.2023

УДК 616.379-008.64-06:616.153.284:616.89]-053.2/.6
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-3-132-140>



Диабетический кетоацидоз и когнитивные нарушения у детей и подростков

Магомедова К.Ш.¹, Быков Ю.В.^{2,3}, Батурин В.А.²

¹ Степновская районная больница

Россия, 357930, Ставропольский край, Степновский район, с. Степное, ул. Додонова, 52а

² Ставропольский государственный медицинский университет (СГМУ)

Россия, 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310

³ Детская городская клиническая больница им. Г.К. Филиппского

Россия, 355002, г. Ставрополь, ул. Пономарева, 5

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – освещение современных научных источников по вопросам формирования и клиническим проявлениям когнитивных нарушений у детей и подростков с сахарным диабетом (СД) 1-го типа после перенесенного диабетического кетоацидоза (ДКА). СД 1-го типа является одним из распространенных эндокринных заболеваний в детском и подростковом возрасте. ДКА – наиболее частое острое осложнение СД 1-го типа, который может вызывать когнитивные нарушения. Отек головного мозга при ДКА является основной причиной, приводящей к церебральной недостаточности. Механизмы формирования когнитивной дисфункции при ДКА полностью не выяснены.

Ведущими гипотезами являются: возникновение нейровоспаления, оксидативный стресс, нарушение процессов нейрогенеза и нейродегенерация. Гипоксически-ишемические нарушения и изменения в нейроанатомии головного мозга также могут являться причинами когнитивной дисфункции. Отмечено нарушение некоторых структур головного мозга после ДКА, в первую очередь белого вещества. Клинические исследования, проведенные в педиатрической популяции, подтверждают корреляцию между тяжестью и частотой ДКА и выраженностью когнитивных нарушений. Когнитивная дисфункция у детей и подростков после ДКА может проявляться в снижении внимания, нарушении памяти и исполнительной функции, а также в низком уровне IQ. Максимально ранняя диагностика когнитивных нарушений в педиатрической практике при СД 1-го типа с проявлениями ДКА может улучшить терапевтический прогноз при лечении данной эндокринопатии.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, диабетический кетоацидоз, когнитивные нарушения, дети и подростки

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: Магомедова К.Ш., Быков Ю.В., Батурин В.А. Диабетический кетоацидоз и когнитивные нарушения у детей и подростков. *Бюллетень сибирской медицины*. 2023;22(3):132–140. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-3-132-140>.

Diabetic ketoacidosis and cognitive impairment in children and adolescents

Magomedova K.Sh.¹, Bykov Yu.V.^{2,3}, Baturin V.A.²

¹ Stepnovskaya District Hospital

52a, Dodonova Str., Stepnoye village, Stavropol Region, 357930, Russian Federation

² Stavropol State Medical University

310, Mira Str., Stavropol, 355017, Russian Federation

³ Children's City Clinical Hospital named G. K. Filippsky

5, Ponomareva Str., Stavropol, 355002, Russian Federation

ABSTRACT

The aim of the literature review was to highlight modern scientific sources on the formation and clinical manifestations of cognitive impairment in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (DM) after diabetic ketoacidosis (DKA). Type 1 DM is one of the most prevalent endocrine disorders in childhood and adolescence. DKA is the most common acute complication of type 1 DM that may cause cognitive impairment. Cerebral edema is the main cause of cerebral vascular insufficiency in patients with DKA. However, the mechanisms underlying the development of cognitive dysfunction in DKA have not been fully elucidated.

The leading hypotheses include development of neuroinflammation, oxidative stress, disruption of neurogenesis, and neurodegeneration. Hypoxic – ischemic injury and changes in the brain neuroanatomy may also cause cognitive dysfunction. Disruption of some brain structures has been reported after DKA episodes, primarily affecting the white matter. Clinical studies in the pediatric population support the presence of a correlation between the severity and frequency of DKA and the severity of cognitive impairment. Cognitive dysfunction in children and adolescents after a DKA episode can manifest through decreased attention, impaired memory and executive function, and reduced IQ. The earliest possible diagnosis of cognitive impairment in pediatric patients with symptoms of DKA in the context of type 1 DM can improve the treatment prognosis for this endocrinopathy.

Keywords: type 1 diabetes mellitus, diabetic ketoacidosis, cognitive impairment, children and adolescents

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: Magomedova K.Sh., Bykov Yu.V., Baturin V.A. Diabetic ketoacidosis and cognitive impairment in children and adolescents. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2023;22(3):132–140. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-3-32-140>.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) 1-го типа – одно из наиболее распространенных нарушений обмена веществ в детском возрасте – является важной проблемой общественного здравоохранения из-за резкого роста заболеваемости [1–3]. По имеющимся данным, СД 1-го типа страдают почти 15 млн детей во всем мире, и его распространенность постоянно увеличивается (на 2–5% ежегодно), особенно в развивающихся странах [3, 4]. Постоянно растущая заболеваемость данной эндокринопатией, особенно среди детей раннего возраста, приводит к увеличению острых осложнений этого заболевания [4].

По данным Международного общества детского и подросткового диабета (ISPAD), диабетиче-

ский кетоацидоз (ДКА) является наиболее частым из острых осложнений СД 1-го типа [5–9]. Частота ДКА при постановке диагноза в педиатрической практике колеблется от 12,8 до 80%, а средний показатель составляет 38,8% [4, 10–12]. ДКА является наиболее частой причиной смерти детей с СД 1-го типа, при этом уровень летальности при ДКА составляет 0,3–0,5% в развитых странах и намного выше в развивающихся странах (около 10%) [13–16].

ДКА возникает из-за взаимодействия между инсулином (дефицит) и контррегуляторных гормонов (избыток) [13, 17]. Дефицит инсулина приводит к гипергликемии и кетозу, а избыток контррегуляторных гормонов (эпинефрин, кортизол и гормон роста), которые в большом количестве выделяются в ответ на стрессовое воздействие, усугубляет гипергликемию,

блокируя действие инсулина и усиливая гликогенолиз в печени [7, 17]. ДКА характеризуется гипергликемией, кетозом и метаболическим ацидозом [7, 18]. ДКА может проявляться как дебютное проявление СД 1-го типа, но также может возникать в течение заболевания и становится серьезной рецидивирующей проблемой у детей и подростков [5]. Показано, что у 25–40% детей с впервые выявленным СД 1-го типа диагностируется ДКА, а у пациентов с хроническим течением ДКА может быть следствием неудовлетворительного соблюдения требований по лечению данного заболевания или неисправности оборудования для терапии СД (например, поломка инсулиновых помп) [19]. Приводятся данные, что выраженность ДКА на момент постановки диагноза влияет на долгосрочное клиническое течение СД 1-го типа: дети с ДКА на фоне впервые выявленного СД 1-го типа имеют худший гликемический контроль, меньшую остаточную функцию β -клеток поджелудочной железы в течение 2 лет после постановки диагноза и более низкую частоту ремиссии [20–22].

Церебральная недостаточность является наиболее частым осложнением ДКА у детей и подростков при СД 1-го типа [12, 23]. Отек головного мозга (ОГМ), связанный с серьезными нарушениями неврологической функции, уже давно признан редким, но серьезным осложнением ДКА у детей [24]. Тяжелые, клинически очевидные проявления ОГМ встречаются примерно в 1% эпизодов ДКА и часто приводят к летальному исходу или стойкой хронической неврологической симптоматике [19, 24–26]. Незначительные (субклинические) проявления ОГМ могут наблюдаться у большинства детей с ДКА, даже у тех, у кого клинические изменения неврологического статуса были минимальны или отсутствовали вообще [19, 27, 28]. Показано, что МРТ-ассоциированные изменения головного мозга у детей и подростков сохраняются в течение 3 мес после диагностики ОГМ на фоне ранее перенесенного ДКА [9].

Целью этого исследования является описание когнитивных нарушений при ДКА на фоне СД 1-го типа как патологического состояния, при котором имеются статистически значимые отличия в когнитивной функции от здоровых детей и подростков.

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ДКА

Механизмы повреждения головного мозга при ДКА с последующим формированием когнитивных нарушений до конца не изучены и на сегодняшний день остаются областью активных исследований [19, 29]. Экспериментальные исследования на живот-

ных и клинические исследования в педиатрической популяции показали, что ДКА может приводить к повреждению нейронов и астроцитов на фоне нейровоспаления [30, 31], процессов апоптоза [32, 33], нарушения процессов подавления пролиферации нейрональных клеток (нейрогенеза) [34, 35] и нейродегенерации [36]. Острая гипергликемия на фоне ДКА может привести к усилению оксидативного стресса, что также может спровоцировать когнитивный дефицит у детей и подростков с СД 1-го типа [37–39]. Существующие данные свидетельствуют о том, что патофизиологические изменения, происходящие во время ДКА, негативно влияют на головной мозг, вызывая в первую очередь воспалительную реакцию и вазогенный отек, что может служить триггерами к возникновению когнитивной дисфункции [29]. Исследования на животных показали, что ДКА вызывает реактивный астроглиоз и активацию микроглии в головном мозге, и эти изменения наиболее заметны в течение первых 24 ч после начала ДКА, хотя некоторые воспалительные изменения сохраняются и через 72 ч после возникновения ДКА [29]. Данные стойкие воспалительные нарушения предполагают процессы продолжающегося повреждения головного мозга уже после окончания ДКА [29].

Некоторые авторы сообщили о выявлении специфических биомаркеров, которые указывают на повреждение головного мозга при ДКА у детей и подростков [40]. S.T. Nett и соавт. [41] показали повышение плазменных уровней интерлейкина (IL) 6 и фактора некроза опухоли альфа (TNF α), ключевого показателя реактивности астроцитов и нейродегенерации, у 45% детей с ДКА, что положительно коррелировало с нарушением уровня сознания. Это свидетельствовало о наличии системного воспаления при мозговой дисфункции на фоне декомпенсации СД 1-го типа. Кальций-связывающий белок (S100 β), секретируемый астроцитами, был повышен при ДКА и рассматривался как индикатор гибели нейронов, в том числе и на фоне воспалительного ответа [42].

S. Naredi и соавт. [43] наблюдали более высокие уровни нейронспецифической енолазы (NSE) у детей с ДКА на исходном уровне и через 12 и 24 ч после начала лечения ДКА при СД 1-го типа. Авторы пришли к выводу, что уровень NSE в сыворотке крови был повышен при ДКА в течение 1-х сут и коррелировал с тяжестью гипергликемии, кетоза и ацидоза [43]. S.L. Wootton-Gorges и соавт. [44] сообщили о повреждении нейронов при ДКА, о чем свидетельствовало наличие сниженного соотношения N-ацетиласпартат/креатин (NAA/Cr), одного из маркеров жизнеспособности и нормального функционирования нейронов. Дополнительным маркером

воспалительного процесса на фоне ДКА является кинурениновый путь с его соотношением метаболитов триптофан/кинуренин, которые могут быть повышены до лечения ДКА у детей и подростков [45]. Активация соотношения триптофан/кинуренин может привести к чрезмерной выработке нейротоксических веществ, что усугубляет церебральную недостаточность [45].

Показано, что кетоновые тела способны дифференцированно воздействовать на эндотелиальные клетки капилляров головного мозга и увеличивать высвобождение вазоактивных пептидов, таких как эндотелин-1 (ЕТ-1) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), которые негативно влияют на когнитивные функции [46]. Гиперлиппротеинемия и токсичные катаболиты триптофана являются дополнительными побочными продуктами нарушения регуляции метаболизма ДКА и могут оказывать неблагоприятное воздействие на когнитивные функции [47].

Диабетическая васкулопатия или ангиопатия долгое время рассматривалась как причина повреждения головного мозга на фоне ДКА с формированием последующей когнитивной дисфункции [48, 49]. Известно, что ДКА может привести к ОГМ и снижению мозгового кровотока с потенциальным долгосрочным и негативным воздействием на развитие головного мозга у детей и подростков [23]. Исследования с использованием МРТ у детей и на животных моделях демонстрируют изменения в нарушении кровоснабжения и метаболизме в головном мозге на фоне ДКА аналогичные тем, которые часто наблюдаются при гипоксическом/ишемическом повреждении головного мозга [19, 50]. Показано, что церебральная гипоксия и (или) ишемия, связанные с другими состояниями (например, пребывание на большой высоте, остановка сердца или связанные со сном нарушения дыхания в детстве), могут быть ассоциированы с формированием когнитивных нарушений, что является еще одним доказательством вовлечения гипоксически-ишемических нарушений в патофизиологию церебральной недостаточности на фоне ДКА в детском и подростковом возрасте [51].

Острая гипергликемия на фоне ДКА может повредить развивающиеся нейроны и миелин у детей с СД 1-го типа, что согласуется с наблюдениями на экспериментальных моделях СД, которые демонстрируют *in vivo* дегенеративные изменения нейронов и глии, нарушение миелиновых оболочек и снижение содержание миелина при гипергликемии [39]. Изменения в составе сфинголипидов головного мозга (церамиды и сфингомиелин), вызванные ДКА, также могут провоцировать перестройку мембран в некоторых клеточных популяциях, что может нарушать пере-

дачу клеточных сигналов и вызывать повреждение ткани головного мозга [52].

Эффекты ДКА также приводят к изменениям нейроанатомии головного мозга [19, 53]. Приводятся данные об аномалиях в белом и сером веществе головного мозга по данным МРТ у детей и подростков после перенесенного эпизода ДКА [19]. Было показано, что изменения происходят наиболее заметно в белом веществе головного мозга, особенно в лобных долях, и чаще заметны у детей младшего возраста, с наиболее выраженной ацидемией на фоне ДКА [54]. Другие авторы указывают на сохраняющиеся аномалии в головном мозге даже через 3 мес после остро перенесенного ДКА [9, 55]. Сообщалось о значительных корреляциях между уменьшением общего объема белого и серого вещества головного мозга и существующей задержкой запоминания и ухудшением устойчивого внимания через 6 мес после постановки диагноза ДКА [19].

F.J. Cameron и соавт. [54] исследовали морфологию мозга и когнитивные функции у детей в возрасте 6–18 лет с ДКА и без при постановке диагноза и в четырех временных точках: 48 ч, через 5, 28 сут и 6 мес. Они показали достоверную корреляцию между нарушением морфологии и когнитивным дефицитом в различные временные отрезки. Другое исследование [55] оценивало, способствовала ли тяжесть клинических проявлений (наличие ДКА при постановке диагноза) различиям в когнитивных функциях и структуре головного мозга. Результаты показали, что группа детей с СД 1-го типа имела меньший объем левой височно-теменно-затылочной коры головного мозга по сравнению с контрольной группой, что коррелировало с тяжестью когнитивных нарушений. M.J. Marzelli и соавт. [56] обнаружили, что у детей младшего возраста с СД 1-го типа и частыми эпизодами ДКА в анамнезе наблюдалось снижение объема головного в ключевых областях мозга, связанных с когнитивным функционированием, по сравнению со здоровыми участниками из контрольной группы.

Таким образом, можно говорить о том, что длительность морфологических и функциональных нарушений ЦНС после ДКА у детей и подростков может варьировать от 48 ч до 6 мес. Однако временные отрезки максимальных проявлений повреждения и потенциальной обратимости данных нарушений остаются неизвестными, что требует дополнительных исследований в этом направлении [57]. С учетом этого необходимо проводить исследование когнитивных функций спустя 48 ч после перенесенного эпизода ДКА и заканчивая почти полугодовым периодом наблюдения [57].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ДКА

Оценка когнитивных нарушений была предметом многочисленных исследований, в некоторых из них сообщалось о значительной корреляции между СД 1-го типа и сниженной когнитивной функцией у детей и подростков, в том числе и на фоне ДКА [40, 41, 53, 58, 59]. В метаанализе, нацеленном на оценку между СД 1-го типа и когнитивной функцией, Р.А. Gaudieri и соавт. [60] пришли к выводу, что данная эндокринопатия негативно влияет на различные области когнитивной функции в детском и подростковом возрасте. Авторы также сообщили, что эта корреляция была более заметна у детей с ранним началом СД 1-го типа (дебют заболевания в младшем детстве) [60]. Другими авторами было показано, что дети с СД 1-го типа имеют более низкий уровень интеллекта по сравнению со здоровыми детьми без СД [58, 59].

ДКА часто вызывает морфологические и функциональные изменения головного мозга, которые связаны с неблагоприятными нейрокогнитивными исходами [40, 53]. Показано, что у 40–70% детей с СД 1-го типа, осложненным ДКА, имеются различные типы когнитивного дефицита, такие как снижение внимания, плохая память, нарушение исполнительной функции и низкий уровень IQ [41]. В нескольких клинических, нейровизуализационных и экспериментальных исследованиях было показано, что из-за ДКА могут возникать как легкие, так и тяжелые когнитивные нарушения по ходу течения заболевания, которые формируются даже без субклинических проявлений ОГМ на стадии декомпенсации заболевания [18, 40]. Согласно некоторым исследованиям, педиатрические пациенты с впервые выявленным СД 1-го типа и ДКА имеют тенденцию к ухудшению когнитивных функций по ходу развития заболевания по сравнению с пациентами с СД 1-го типа, соответствующими по возрасту, но без проявлений ДКА [9]. Например, дети и подростки с СД 1-го типа, осложненным ДКА на момент постановки диагноза, хуже справлялись с математическими задачами, чем их братья и сестры из контрольной группы, не имевших СД [61]. S. Ghetti и соавт. [57] оценивали, влияет ли эпизод ДКА при диагностике впервые выявленного СД 1-го типа или позже, по ходу течения заболевания, на когнитивную функцию у детей и подростков. Исследование включало 758 детей с ДКА и 376 детей контрольной группы (СД 1-го типа без ДКА) в возрасте 6–18 лет. Авторы показали, что тяжелое течение ДКА коррелировало с более низким коэффициентом умственного развития [57].

Наличие в анамнезе эпизодов ДКА также было связано с более низким коэффициентом вербального интеллекта у детей с СД 1-го типа и снижением когнитивной функции [9, 61–63]. Данное исследование продемонстрировало дефицит памяти у детей с СД 1-го типа и ДКА в анамнезе по сравнению с детьми с СД аналогичной продолжительности и аналогичным гликемическим контролем, но без ДКА в анамнезе [64]. М.А. Cato и соавт. [65] сообщили о корреляционной связи между нарушением обучения и памяти спустя 2 года после первого перенесенного эпизода ДКА.

На данный момент пока еще не ясно, приводит ли единичный эпизод ДКА к длительному снижению когнитивных функций у детей и подростков с СД 1-го типа [57]. Но доказано, что клиническая тяжесть эпизода ДКА коррелирует с выраженностью когнитивных функций через 6 мес после постановки диагноза, то есть можно говорить о взаимосвязи между тяжестью ДКА и степенью повреждения ЦНС [54]. Однако не все клинические исследования обнаруживают связь между перенесенным ДКА и когнитивной дисфункцией. Например, исследование, проведенное среди детей с СД 1-го типа, не выявило когнитивных нарушений среди пациентов с ДКА, по сравнению с детьми без ДКА [66]. Таким образом, согласно описанному клиническому исследованию, можно говорить о существовании взаимосвязи между наличием ДКА и выраженностью когнитивных нарушений у детей и подростков с СД 1-го типа.

АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ДКА

Когнитивная дисфункция после перенесенного ДКА может быть диагностирована с использованием специальных нейрофизиологических методов, адаптированных для детей и подростков и используемых в практике СД 1-го типа [67, 68]. Например, «Тест Векслера (детский вариант)» диагностирует нарушения общего интеллекта и его составляющих: вербального и невербального интеллекта [69]. «Тест на визуальное удержание Бентона» выявляет нарушения зрительного восприятия и зрительной памяти у детей в возрасте от 8 лет [70]. «Висконсинский тест на сортировку карт» позволяет оценить клинически значимые аспекты нарушений внимания [71]. «Цветовой и словесный тест Струпа» используется для оценки когнитивной дисфункции в детском и подростковом возрасте [72].

В настоящее время, несмотря на обнаружение множества патофизиологических механизмов, которые могут лежать в формировании когнитивного дефицита после перенесенного ДКА, специфиче-

ского (этиотропного) лечения данной церебральной дисфункции еще не существует [73]. Из возможных фармакологических представителей рассматриваются: полипептид кортексин [74], препараты гопантевой кислоты [75], антагонист NMDA-рецепторов – мемантин [76]. Однако эффективность этих препаратов еще предстоит доказать в контролируемых исследованиях в рамках ДКА при СД 1-го типа. Из возможных нефармакологических вариантов систематические физические упражнения и занятия спортом обладают доказанной эффективностью при снижении легких когнитивных нарушений у подростков с СД 1-го типа [77]. Большой акцент делается на профилактических мерах по поддержанию нормального гликемического профиля с целью снижения риска возникновения ДКА и, следовательно, минимизации когнитивных нарушений [78].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ДКА на фоне СД 1-го типа в детском возрасте является наиболее частым острым осложнением, которое может являться важным триггером в формировании церебральной недостаточности по ходу течения заболевания. Патофизиология когнитивных нарушений при ДКА остается недостаточно изученной несмотря на то, что дети и подростки с ДКА относятся именно к тяжелым пациентам, со сложным и часто негативным прогнозом относительно развития мозговой дисфункции. В связи с этим поиск новых возможных механизмов развития когнитивного дефицита при данном осложнении СД 1-го типа у детей и подростков является перспективным направлением современной эндокринологии.

Другой важной проблемой патофизиологических механизмов развития церебральной недостаточности при ДКА в детском возрасте является многофакторность теорий и их разнополюсные механизмы, к которым относят нейровоспаление, апоптоз, нарушение процессов нейрогенеза и процессы нейродегенерации. Много вопросов вызывает длительность формирования функциональных и морфологических нарушений ЦНС после ДКА в детском и подростковом возрасте. Временные промежутки максимальных проявлений когнитивной дисфункции и аспекты потенциальной обратимости этих нарушений остаются малоизученными. К тому же не все клинические исследования выявляют связь между перенесенным ДКА и когнитивной дисфункцией.

Таким образом, с одной стороны, патофизиологические механизмы формирования церебральной недостаточности, а также клинические проявления этого патологического состояния еще далеки от полного понимания, что требует проведения дополни-

тельных исследований в этом направлении, в рамках доказательной медицины. С другой стороны, уже можно четко предположить, что своевременная и максимально ранняя диагностика когнитивной дисфункции на этапе оказания медицинской помощи при СД 1-го типа, осложненного ДКА, может улучшить терапевтические подходы при лечении данного заболевания.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Ji X., Wang Y., Saylor J. Sleep and Type 1 Diabetes Mellitus Management Among Children, Adolescents, and Emerging Young Adults: A Systematic Review. *J. Pediatr. Nurs.* 2021;61:245–253. DOI: 10.1016/j.pedn.2021.06.010.
2. Bhutta Z.A., Salam R.A., Gomber A., Lewis-Watts L., Narang T., Mbanya J.C. et al. A century past the discovery of insulin: global progress and challenges for type 1 diabetes among children and adolescents in low-income and middle-income countries. *Lancet.* 2021;398(10313):1837–1850. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02247-9.
3. Pourabbasi A., Tehrani-Doost M., Ebrahimi Qavam S., Larijani B. Evaluation of the correlation between type 1 diabetes and cognitive function in children and adolescents, and comparison of this correlation with structural changes in the central nervous system: a study protocol. *BMJ Open.* 2016;6(4):e007917. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-007917.
4. Szmygel Ł., Kosiak W., Zorena K., Myśliwiec M. Optic nerve and cerebral edema in the course of diabetic ketoacidosis. *Curr. Neuroparmacol.* 2016;14(8):784–791. DOI: 10.2174/1570159x14666160225155151.
5. Frontino G., Di Tonno R., Castorani V., Rigamonti A., Morrotti E., Sandullo F. et al. Non-Occlusive mesenteric ischemia in children with diabetic ketoacidosis: case report and review of literature. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2022;13:900325. DOI: 10.3389/fendo.2022.900325.
6. Wolfsdorf J.I., Allgrove J., Craig M.E., Edge J., Glaser N., Jain V. et al. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. *Pediatr. Diabetes.* 2014;15(20):154–179. DOI: 10.1111/pedi.12165.
7. Unal E., Pirinccioglu A.G., Yanmaz S.Y., Yılmaz K., Taşkesen M., Haspolat Y.K. A different perspective of elevated lactate in pediatric patients with diabetic ketoacidosis. *Acta. Endocrinol. (Buchar.).* 2020;16(1):114–117. DOI: 10.4183/aeb.2020.114.
8. Dabelea D., Rewers A., Stafford J.M., Standiford D.A., Lawrence J.M., Saydah S. et al. Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics.* 2014;133(4):e938–945. DOI: 10.1542/peds.2013-2795.
9. Jessup A.B., Grimley M.B., Meyer E., Passmore G.P., Belger A., Hoffman W.H. Effects of diabetic ketoacidosis on visual and verbal neurocognitive function in young patients presenting with new-onset type 1 diabetes. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2015;7(3):203–210. DOI: 10.4274/jcrpe.2158.
10. Al-Zubeidi H., Leon-Chi L., Newfield R.S. Low vitamin D level in pediatric patients with new onset Type 1 diabetes

- is common, especially if in ketoacidosis. *Pediatr. Diabetes*. 2016;17(8):592–598. DOI: 111/pedi.12342.
11. Hong J., Jalaludin M.Y., Mohamad Adam B., Fuziah M.Z., Wu L.L., Rasat R. et al. Affiliations expand. Diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes mellitus in Malaysian children and adolescents. *Malays. Fam. Physician*. 2015;10(3):11–18.
12. Usher-Smith J.A., Thompson M.J., Sharp S.J., Walter F.M. Factors associated with the presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes in children and young adults: a systematic review. *BMJ*. 2011;343:d4092. DOI: 10.1136/bmj.d4092.
13. Li W., Huang E., Gao S. Type 1 Diabetes Mellitus and Cognitive Impairments: A Systematic Review. *J. Alzheimers Dis*. 2017;57(1):29–36. DOI: 10.3233/JAD-161250.
14. Jayashree M., Singhi S. Diabetic ketoacidosis: predictors of outcome in a pediatric intensive care unit of a developing country. *Pediatr. Crit. Care Med*. 2004;5(5):427–433. DOI: 10.1097/01.PCC.0000137987.74235.5E.
15. Benoit S.R., Zhang Y., Geiss L.S., Gregg E.W., Albright A. Trends in diabetic ketoacidosis hospitalizations and in-hospital mortality – United States, 2000–2014. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep*. 2018;67(12):362–365. DOI: 10.15585/mmwr.mm6712a3.
16. DiLiberti J.H., Lorenz R.A. Long-term trends in childhood diabetes mortality: 1968–1998. *Diabetes Care*. 2001;24(8):1348–1352. DOI: 10.2337/diacare.24.8.1348.
17. Wolfsdorf J., Craig M.E., Daneman D., Dunger D., Edge J., Lee W. et al. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents with diabetes. *Pediatr. Diabetes*. 2009;10(12):118–133. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2009.00569.x.
18. Bialo S.R., Agrawal S., Boney C.M., Quintos J.B. Rare complications of pediatric diabetic ketoacidosis. *World J. Diabetes*. 2015;6(1):167–174. DOI: 10.4239/wjd.v6.i1.167.
19. Wootton-Gorges S.L., Buonocore M.H., Kuppermann N., Marcini J.P., Barnes P.D., Neely E.K. et al. Cerebral proton magnetic resonance spectroscopy in children with diabetic ketoacidosis. *AJNR Am. J. Neuroradiol*. 2007;28(5):895–899.
20. Bowden S.A., Duck M.M., Hoffman R.P. Young children (<5 yr) and adolescents (>12 yr) with type 1 diabetes mellitus have low rate of partial remission: diabetic ketoacidosis is an important risk factor. *Pediatr. Diabetes*. 2008;9(3):197–201. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2008.00376.x.
21. Abdul-Rasoul M., Habib H., Al-Khouly M. “The honeymoon phase” in children with type 1 diabetes mellitus: frequency, duration, and influential factors. *Pediatr. Diabetes*. 2006;7(2):101–107. DOI: 10.1111/j.1399-543X.2006.00155.x.
22. Duca L.M., Reboussin B.A., Pihoker C., Imperatore G., Saydah S., Mayer-Davis E. et al. Diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes and glycemic control over time: The SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatr. Diabetes*. 2019;20(2):172–179. DOI: 10.1111/pedi.12809.
23. Glaser N., Anderson S., Leong W., Tancredi D., O'Donnell M. Cognitive dysfunction associated with diabetic ketoacidosis in rats. *Neurosci. Lett*. 2012;510(2):110–114. DOI: 10.1016/j.neulet.2012.01.014.
24. Glaser N., Barnett P., McCaslin I., Nelson D., Trainor J., Louie J. et al. Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *N. Engl. J. Med*. 2001;344(4):264–269. DOI: 10.1056/NEJM200101253440404.
25. Edge J., Hawkins M., Winter D., Dunger D. The risk and outcome of cerebral oedema developing during diabetic ketoacidosis. *Arch. Dis. Child*. 2001;85(1):16–22. DOI: 10.1136/adc.85.1.16.
26. González Pannia P., Balboa R., Navarro R., Nocita M.F., Ferraro M., Mannucci C. Prevalence of cerebral edema among diabetic ketoacidosis patients. [Article in English, Spanish]. *Arch. Argent Pediatr*. 2020;118(5):332–336. DOI: 10.5546/aap.2020.eng.332.
27. Glaser N., Gorges S., Marcini J., Buonocore M., DiCarlo J., Neely E. et al. Mechanism of cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *J. Pediatr*. 2004;145(2):164–171. DOI: 10.1016/j.jpeds.2004.03.045.
28. Glaser N., Wootton-Gorges S., Buonocore M., Marcini J., Rerwies A., Strain J., DiCarlo J., Neely E.K., Barnes P., Kuppermann N. Frequency of sub-clinical cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *Pediatr. Diab*. 2006;7(2):75–80. DOI: 10.1111/j.1399-543X.2006.00156.x.
29. Glaser N., Sasaki-Russell J., Cohen M., Little C., O'Donnell M., Sall J. Histological and cognitive alterations in adult diabetic rats following an episode of juvenile diabetic ketoacidosis: Evidence of permanent cerebral injury. *Neurosci. Lett*. 2017;650:161–167. DOI: 10.1016/j.neulet.2017.04.035.
30. Zhou X., Zhang F., Hu X., Chen J., Wen X., Sun Y. et al. Inhibition of inflammation by astaxanthin alleviates cognition deficits in diabetic mice. *Physiol. Behav*. 2015;151:412–420. DOI: 10.1016/j.physbeh.2015.08.015.
31. Xu L., Zhu J., Yin W., Ding X. Astaxanthin improves cognitive deficits from oxidative stress, nitric oxide synthase and inflammation through upregulation of PI3K/Akt in diabetes rat. *Int. J. Clin. Exp. Pathol*. 2015;8(6):6083–6094.
32. Sun L.J., Hou X.H., Xue S.H., Yan F., Dai Y.J., Zhao C.H. Oil modulates glycogen synthase kinase-3 signaling pathway in diabetes-induced hippocampal neurons apoptosis. *Brain Res*. 2014;1574:37–49. DOI: 10.1016/j.brainres.2014.05.050.
33. Yonguc G.N., Dodurga Y., Adiguzel E., Gundogdu G., Kucukatay V., Ozbal S. et al. Grape seed extract has superior beneficial effects than Vitamin E on oxidative stress and apoptosis in the hippocampus of streptozotocin induced diabetic rats. *Gene*. 2015;555(2):119–126. DOI: 10.1016/j.gene.2014.10.052.
34. Zhang L., Chopp M., Zhang Y., Xiong Y., Li C., Sadry N. et al. Diabetes mellitus impairs cognitive function in middle-aged rats and neurological recovery in middle-aged rats after stroke. *Stroke*. 2016;47(8):2112–2118. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.012578.
35. Nakano M., Nagaishi K., Konari N., Saito Y., Chikenji T., Mizuete Y. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells improve diabetes-induced cognitive impairment by exosome transfer into damaged neurons and astrocytes. *Sci. Rep*. 2016;6:24805. DOI: 10.1038/srep24805.
36. Moran C., Beare R., Phan T.G., Bruce D.G., Callisaya M.L., Srikanth V. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). Type 2 diabetes mellitus and biomarkers of neurodegeneration. *Neurology*. 2015;85(13):1123–1130. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001982.
37. Aragno M., Mastrocola R., Medana C., Restivo F., Catalano M.G., Pons N. et al. Up-regulation of advanced glycosylated products receptors in the brain of diabetic rats is prevented

- by antioxidant treatment. *Endocrinology*. 2005;146(12):5561–5567. DOI: 10.1210/en.2005-0712.
38. King G.L., Loeken M.R. Hyperglycemia-induced oxidative stress in diabetic complications. *Histochem. Cell Biol.* 2004;122(4):333–338. DOI: 10.1007/s00418-004-0678-9.
 39. Wang X., Yu S., Hu J.P., Wang C.Y., Wang Y., Liu H.X. Streptozotocin-induced diabetes increases amyloid plaque deposition in AD transgenic mice through modulating AGEs/RAGE/NF- κ B pathway. *Int. J. Neurosci.* 2014;124(8):601–608. DOI: 10.3109/00207454.2013.866110.
 40. Hamed S.A. Brain injury with diabetes mellitus: evidence, mechanisms and treatment implications. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2017;10(4):409–428. DOI: 10.1080/17512433.2017.1293521.
 41. Nett S.T., Noble J.A., Levin D.L., Cvijanovich N.Z., Vavilala M.S., Jarviset J.D. Biomarkers and genetics of brain injury risk in diabetic ketoacidosis: A pilot study. *J. Pediatr. Intensive Care*. 2014;3(2):59–66. DOI: 10.3233/PIC-14091.
 42. Albuérne M., Mammola C.L., Naves F.J., Levanti B., Germanà G., Vega J.A. Immunohistochemical localization of S100 proteins in dorsal root, sympathetic and enteric ganglia of several mammalian species, including man. *J. Peripher. Nerv. Syst.* 1998;3(4):243–253.
 43. Hamed S., Metwally K.A., Farghaly H.S., Sherief T. Serum levels of neuron-specific enolase in children with diabetic ketoacidosis. *J. Child. Neurol.* 2017(a);32(5):475–481. DOI: 10.1177/0883073816686718.
 44. Wootton-Gorges S.L., Buonocore M.H., Caltagirone R.A., Kuppermann N., Glaser N.S. Progressive decrease in N-acetylaspartate/Creatine ratio in a teenager with type 1 diabetes and repeated episodes of ketoacidosis without clinically apparent cerebral edema: evidence for permanent brain injury. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2010;31(4):780–781. DOI: 10.3174/ajnr.A1829.
 45. Hoffman W.H., Whelan S.A., Lee N. Tryptophan, kynurenine pathway, and diabetic ketoacidosis in type 1 diabetes. *PLoS One*. 2021;16(7):e0254116. DOI: 10.1371/journal.pone.0254116.
 46. Close T.E., Cepinskas G., Omatsu T., Rose K.L., Summers K., Patterson E.K. et al. Diabetic ketoacidosis elicits systemic inflammation associated with cerebrovascular endothelial dysfunction. *Microcirculation*. 2013;20(6):534–543. DOI: 10.1111/micc.12053.
 47. Kommer T.N., Dik M.G., Comijs H.C., Jonker C., Deeg D.J. Role of lipoproteins and inflammation in cognitive decline: do they interact? *Neurobiol. Aging*. 2012;33(1):196–196. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.05.024.
 48. Siqueira L.F. Cerebrovascular complications of diabetic ketoacidosis in children. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2011;55(4):288–290. DOI: 10.1590/s0004-27302011000400009.
 49. Bekyarova G.Y., Ivanova D.G., Madjova V.H. Molecular mechanisms associating oxidative stress with endothelial dysfunction in the development of various vascular complications in diabetes mellitus. *Folia Med. (Plovdiv)*. 2007;49(3–4):13–19.
 50. Yuen N., Anderson S.E., Glaser N.S., O'Donnell M.E. Cerebral blood flow and cerebral edema in rats with diabetic ketoacidosis. *Diabetes*. 2008;57(10):2588–2594. DOI: 10.2337/db07-1410.
 51. Suratt P.M., Peruggia M., D'Andrea L., Diamond R., Barth J.T., Nikova M. et al. Cognitive function and behavior of children with adenotonsillar hypertrophy suspected of having obstructive sleep-disordered breathing. *Pediatrics*. 2006;118(3):771–781. DOI: 10.1542/peds.2006-0173.
 52. Fiedorowicz A., Prokopiuk S., Zendzian-Piotrowska M., Chabowski A., Car H. Sphingolipid profiles are altered in prefrontal cortex of rats under acute hyperglycemia. *Neuroscience*. 2014;256:282–291. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2013.10.022.
 53. Mackay M.T., Molesworth C., Northam E.A., Inder T.E., Cameron F.J., DKA Brain Injury Study Group. Diabetic ketoacidosis and electroencephalographic changes in newly diagnosed pediatric patients. *Pediatr. Diabetes*. 2016;17(4):244–248. DOI: 10.1111/pedi.12284.
 54. Cameron F.J., Scratch S.E., Nadebaum C., Northam E.A., Koves I., Jennings J. et al. Neurological consequences of diabetic ketoacidosis at initial presentation of type 1 diabetes in a prospective cohort study of children. *Diabetes Care*. 2014;37(6):1554–1562. DOI: 10.2337/dc13-1904.
 55. Siller A.F., Lugar H., Rutlin J., Koller J.M., Semenkovich K., White N.H. et al. Severity of clinical presentation in youth with type 1 diabetes is associated with differences in brain structure. *Pediatr. Diabetes*. 2017;18(8):686–695. DOI: 10.1111/pedi.12420.
 56. Marzelli M.J., Mazaika P.K., Barnea-Goraly N., Hershey T., Tsalikian E., Tamborlane W. et al. Neuroanatomical correlates of dysglycemia in young children with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2014;63(1):343–353. DOI: 10.2337/db13-0179.
 57. Ghatti S., Kuppermann N., Rewers A., Myers S.R., Schunk J.E., Stoner M.J. et al. Cognitive function following diabetic ketoacidosis in children with new-onset or previously diagnosed type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2020;43(11):2768–2775. DOI: 10.2337/dc20-0187.
 58. Hannonen R., Tupola S., Ahonen T., Riikonen R. Neurocognitive functioning in children with type-1 diabetes with and without episodes of severe hypoglycaemia. *Dev. Med. Child Neurol.* 2003;45(4):262–268. DOI: 10.1017/s0012162203000501.
 59. Northam E.A., Rankins D., Lin A.R., Wellard M., Pell G.S., Finch S.J. Central nervous system function in youth with type 1 diabetes 12 years after disease onset. *Diabetes Care*. 2009;32(3):445–50. DOI: 10.2337/dc08-1657.
 60. Gaudieri P.A., Chen R., Greer T.F., Holmes C.S. Cognitive function in children with type 1 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2008;31(9):1892–1897. DOI: 10.2337/dc07-2132.
 61. Semenkovich K., Bischoff A., Doty T., Nelson S., Siller A.F., Hershey T. Clinical presentation and memory function in youth with type 1 diabetes. *Pediatr. Diabetes*. 2016;17(7):492–499. DOI: 10.1111/pedi.12314.
 62. Cato M.A., Mauras N., Mazaika P., Kollman C., Cheng P., Aye T. et al. Longitudinal evaluation of cognitive functioning in young children with Type 1 diabetes over 18 months. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 2016;22(3):293–302. DOI: 10.1017/S1355617715001289.
 63. Nadebaum C., Scratch S.E., Northam E.A., Cameron F.J. Diabetic Ketoacidosis and Brain Injury Study Group. Clinical utility of mental state screening as a predictor of intellectual

- outcomes 6 months after diagnosis of type 1 diabetes. *Pediatr. Diabetes*. 2012;13(8):632–637. DOI:10.1111/j.1399-5448.2012.00870.x.
64. Ghetti S., Lee J., Holtpatrick C., DeMaster D., Glaser N. Diabetic ketoacidosis and memory impairment in children with Type 1 diabetes. *J. Pediatr.* 2009;156(1):109–114. DOI:10.1016/j.jpeds.2009.07.054.
65. Cato M.A., Mauras N., Ambrosino J., Bondurant A., Conrad A.L., Kollman C. et al. Cognitive functioning in young children with type 1 diabetes. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 2014;20(2):238–47. DOI: 10.1017/S1355617713001434.
66. Skipper N., Gaulke A., Sildorf S.M., Eriksen T.M., Nielsen N.F., Svensson J. Association of type 1 diabetes with standardized test scores of Danish schoolchildren. *JAMA*. 2019;321(5):484–492. DOI: 10.1001/jama.2018.21819.
67. Ohmann S., Popow C., Rami B., König M., Blaas S., Fliri C. et al. Cognitive functions and glycemic control in children and adolescents with type 1 diabetes. *Psychol. Med.* 2010;40(1):95–103. DOI: 10.1017/S0033291709005777.
68. Abo-El-Asrar M., Andrawes N.G., Rabie M.A., Aly El-Gabry D., Khalifa A., El-Sherif M et al. Cognitive functions in children and adolescents with early-onset diabetes mellitus in Egypt. *Appl. Neuropsychol. Child.* 2018;7(1):21–30. DOI: 10.1080/21622965.2016.1224186.
69. Na S.D., Burns T.G. Wechsler Intelligence Scale for Children-V: Test Review. *Appl. Neuropsychol. Child.* 2016;5(2):156–160. DOI: 10.1080/21622965.2015.1015337.
70. Segabinazi J.D., Pawlowski J., Zanini A.M., Wagner G.P., Sbicigo J.B., Trentini C.M. et al. Age, education and intellectual quotient influences: structural equation modeling on the study of Benton Visual Retention Test (BVRT). *Span J. Psychol.* 2020;23:e27. DOI: 10.1017/sjp.2020.30.
71. Miles S., Howlett C.A., Berryman C., Nedeljkovic M., Moseley G.L., Phillipou A. Considerations for using the Wisconsin Card Sorting Test to assess cognitive flexibility. *Behav. Res. Methods*. 2021;53(5):2083–2091. DOI: 10.3758/s13428-021-01551-3.
72. Scarpina F., Tagini S. The Stroop Color and Word Test. *Front. Psychol.* 2017;8:557. DOI: 10.3389/fpsyg.2017.00557.eCollection 2017.
73. Xourgia E., Papazafiropoulou A., Melidonis A. Antidiabetic treatment on memory and spatial learning: From the pancreas to the neuron. *World J. Diabetes*. 2019;10(3):169–180. DOI: 10.4239/wjd.v10.i3.169
74. Chutko L.S., Surushkina S.I., Iakovenko E.A., Bykova I.L., Nikishena I.S. Efficacy of cortexin in the treatment of memory disorders in children. [In Russ.]. *Zh. Nevrol. Psikiatr. Im. S. S. Korsakova*. 2011;111(9Pt2):37–40.
75. Batysheva T.T., Platonova A.N., Chebanenko N.V., Bykova O.V. Management of cognitive impairment in children and adolescents with cerebral palsy treated with pantocalcin. [In Russ.]. *Zh. Nevrol. Psikiatr. Im. S.S. Korsakova*. 2013;113(9):48–53.
76. Karahmadi M., Salehi M., Rezayi M., Mahaki B. Study of the effect of Memantine therapy on the treatment of dyslexia in children. *J. Res. Med. Sci.* 2017;22:137. DOI: 10.4103/jrms.JRMS_250_17. eCollection 2017.
77. Fiatarone Singh M.A., Gates N., Saigal N., Wilson G.C., Meiklejohn J., Brodaty H. et al. The Study of Mental and Resistance Training (SMART) study-resistance training and/or cognitive training in mild cognitive impairment: a randomized, double-blind, double-sham controlled trial. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2014;15(12):873–880. DOI: 10.1016/j.jamda.2014.09.010.
78. Biessels G.J., Kerksen A., de Haan E.H., Kappelle L.J. Cognitive dysfunction and diabetes: implications for primary care. *Prim. Care Diabetes*. 2007;1(4):187–193. DOI: 10.1016/j.pcd.2007.10.002.

Информация об авторах

Магомедова Камила Шамхаловна – врач-терапевт, Степновская районная больница, Ставропольский край, Степновский р-н, с. Степное, kamilla.2017@bk.ru, <http://orcid.org/0000-0003-1167-907-4>

Быков Юрий Витальевич – канд. мед. наук, ассистент, кафедра анестезиологии и реаниматологии с курсом ДПО, СтГМУ; Детская городская клиническая больница им. Г.К. Филиппского, г. Ставрополь, yubykov@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-4705-3823>

Батурин Владимир Александрович – д-р мед. наук, профессор, кафедра клинической фармакологии с курсом ДПО, СтГМУ, г. Ставрополь, prof.baturin@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-6892-3552>

(✉) **Быков Юрий Витальевич**, yubykov@gmail.com

Поступила в редакцию 22.10.2022;
одобрена после рецензирования 07.02.2023;
принята к публикации 16.02.2023

Мониторирование внутриутробного состояния плода. История вопроса. Новые возможности фонокардиографии

Репина Е.С.¹, Костелей Я.В.^{2,3}, Буреев А.Ш.³, Юрьев С.Ю.^{1,4},
Петров И.А., Тихоновская О.А., Михеенко Г.А.

¹ Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

² Томский государственный университет систем управления и радиоэлектроники (ТУСУР)
Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 40

³ Общество с ограниченной ответственностью «Диагностика +»
Россия, 634029, г. Томск, пр. Фрунзе, 11б, офис 407

⁴ Общество с ограниченной ответственностью «Центр перинатального здоровья»
Россия, 634029, г. Томск, ул. Сибирская, 9/1

РЕЗЮМЕ

Снижение перинатальной смертности — одна из ключевых проблем современного акушерства. К сожалению, имеющиеся в арсенале у акушеров-гинекологов методы наблюдения за состоянием плода (кардиотокография, доплерометрия) не дают гарантии его благополучного состояния в ближайшей перспективе, а количество проводимых исследований ограничено из соображений безопасности, так как до сих пор не определено влияние ультразвука на развивающийся плод. В связи с этим продолжается изучение альтернативных (не связанных с ультразвуковым излучением) методов получения информации о состоянии плода — фонокардиографии, электрокардиографии. Использование цифровых технологий и математических методов анализа данных существенно расширило возможности фонокардиографии, в том числе реализацию идеи дистанционного мониторинга состояния плода.

В компании ООО «Диагностика +» (г. Томск) разработан программно-аппаратный комплекс FetalCare, предназначенный для круглосуточного мониторинга состояния плода на основе аудиоданных деятельности его сердечно-сосудистой системы. Полученные путем фонокардиографии кардиоинтервалограммы позволяют судить о состоянии плода на основании стандартных критериев оценки: базального ритма, вариабельности, наличия акцелераций и децелераций, STV (short-term variation), LTV (long-term variation). Созданный программно-аппаратный комплекс неинвазивный, сравнительно недорогой, портативный, безопасный в применении для матери и плода.

Ключевые слова: перинатальная смертность, фонокардиография, кардиотокография, дистанционное мониторирование состояния плода

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: Репина Е.С., Костелей Я.В., Буреев А.Ш., Юрьев С.Ю., Петров И.А., Тихоновская О.А., Михеенко Г.А. Мониторирование внутриутробного состояния плода. История вопроса. Новые возможности фонокардиографии. *Бюллетень сибирской медицины*. 2023;22(3):141–149. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-3-141-149>.

Monitoring of the intrauterine state of the fetus. Question history. New possibilities of phonocardiography

Repina E.S.¹, Kosteley Y.V.^{2,3}, Bureev A.Sh.³, Yuriev S.Yu.^{1,4},
Petrov I.A., Tikhonovskaya O.A., Mikheenko G.A.

¹ Siberian State Medical University

2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

² Tomsk State University of Control Systems and Radioelectronics

40, Lenina Av., Tomsk, 634050, Russian Federation

³ Diagnostika +, LLC

11b, Frunze Ave., Tomsk, 634029, Russian Federation

⁴ Perinatal Health Center, LLC

9/1, Sibirskaya Str., Tomsk, 634029, Russian Federation

ABSTRACT

The problem of decreasing perinatal mortality is one of the pressing problems in modern obstetrics. Unfortunately, current methods of monitoring the intrauterine state of the fetus that are at the disposal of an obstetrician – gynecologist (cardiotocography, Doppler velocimetry) do not guarantee fetal wellbeing in the near-term outlook, and the number of tests is limited due to safety concerns. Consequently, there is ongoing search for alternative methods of obtaining information about the intrauterine state of the fetus (phonocardiography, electrocardiography). Using IT and mathematical data analysis has considerably enlarged the phonocardiography potential, including implementation of remote monitoring of the fetal health state.

A Tomsk-based company Diagnostika + LCC developed software and hardware appliance FetalCare aimed at 24-hour monitoring of the intrauterine state of the fetus based on audio data on the fetal cardiovascular system. Cardiointervalograms (CIG) obtained by phonocardiography allow to estimate the state of the fetus based on standard assessment criteria: basal heart rate, heart rate variability, presence of accelerations and decelerations, short-term variation (STV), and long-term variation (LTV). The developed appliance is non-invasive, relatively cheap, portable, and safe both for the mother and the fetus.

Keywords: perinatal mortality, phonocardiography, cardiotocography, remote monitoring of the intrauterine state of the fetus

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: Repina E.S., Kosteley Y.V., Bureev A.Sh., Yuriev S.Yu., Petrov I.A., Tikhonovskaya O.A., Mikheenko G.A. Monitoring of the intrauterine state of the fetus. Question history. New possibilities of phonocardiography. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2023;22(3):141–149. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-3-141-149>.

ВВЕДЕНИЕ

Одной из ведущих проблем современного акушерства остается поиск подходов к снижению перинатальной заболеваемости и смертности. Совершенствование перинатальной службы привело к снижению перинатальной смертности, но показатели мертворождения и неонатальной заболеваемости по-прежнему высокие.

Наиболее высокие показатели неонатальной смертности (2019 г.) регистрируются в странах Африки (до 40,2‰), Западной и Южной Азии (до 40,39‰), наиболее низкие – в Японии (0,86‰), Ев-

ропе (от 1,81‰ в Словении), Австралии (2,36‰) и Новой Зеландии (2,64‰), Канаде (3,18‰), США (3,53‰). По данным на 2019 г., в рейтинге стран по уровню младенческой смертности лидерами являются Исландия – 1,6 случаев (на 1 000 родившихся), Словения – 1,7; Финляндия и Япония – 1,9; Россия занимает 53-е место (6,5) [1].

В Российской Федерации в 2018 г. зафиксировано 11 659 (7,23‰) случаев перинатальной смертности (на 1 000 родившихся живыми и мертвыми), из них 8 894 – это мертворожденные (5,51‰). В 2019 г. показатель снизился до 7,10‰ (в том числе мертворожденные 5,44‰). В 2020 г. перинатальная смерт-

ность незначительно возросла – 7,25‰ (в том числе 5,67‰ мертворожденные). В 2021 г. перинатальная смертность – 7,32‰ (в том числе 5,77‰ мертворожденные). В Томской области перинатальная смертность в 2018 г. составляла 5,66‰ (мертворожденные 5,07‰), в 2019 – 7,4‰ (6,22‰ мертворожденные), 2020 – 7,5‰ (6,8‰ мертворожденные), 2021 – 5,76‰ (мертворожденные 5,24 ‰). За 4 мес 2022 г. на фоне снижения рождаемости (2 981 ребенок в 2021 г., 2 752 – в 2022 г.) показатели перинатальной смертности и мертворождаемости ухудшились по сравнению с 2021 г.: уровень перинатальной смертности – 6,1‰, мертворождаемости – 5,4 ‰ [2–4].

К наиболее частым причинам антенатальной гибели плода относят: внутриутробную гипоксию (43%), внутриутробную инфекцию (20%), диабетическую фетопатию (17%), многоплодную беременность (15%), врожденные пороки развития (5%). С увеличением срока гестации риск мертворождения также снижается: 60,3% случаев в 22–37 нед, 34,8% при сроке 37–40 нед, 4,9% при сроке более 40 нед [5].

Многие отечественные и зарубежные работы посвящены внезапной внутриутробной гибели плода неясного генеза. Попытки объяснить проблему тромбофилическими состояниями, плацентарной недостаточностью, нарушениями развития органов и систем оказываются безрезультатными в половине случаев [6–8]. Более того, в данном случае не работает даже риск-ориентированный подход – 50% случаев внезапной гибели плода зарегистрированы у повторнородящих женщин из группы низкого перинатального риска [9, 10]. Это доказывает, что на данном этапе параллельно с поиском причин и механизмов патогенеза антенатальных потерь следует развивать способы и средства непрерывного мониторинга состояния плода для организации ургентной помощи при появлении маркеров декомпенсации [9, 11–13].

Используемые в настоящее время кардиотокография (КТГ) и доплерография хорошо исследованы, информативны, имеют доказательную базу, но проводятся только в медицинском учреждении, что становится проблематичным в период ежегодных сезонных эпидемий либо периодических пандемий [14], когда следует максимально уменьшить контакты беременных. Внедрение телемедицинских технологий способно решить данную проблему. Ежедневный дистанционный мониторинг состояния плода при наличии факторов риска задержки роста плода (ЗРП) или при наличии ЗРП, начиная с 32-й нед беременности, является оптимальным алгоритмом, позволяющим минимизировать вероятность тяжелого страдания плода или его внутриутробной гибели [13, 15, 16].

Анализ литературы свидетельствует о сохраняющемся интересе к дистанционному мониторингу состояния плода. За рубежом первые исследования с помощью дистанционной фетальной электрокардиографии датируются 1980 г., фетальной фонокардиографии и векторокардиографии – 2008 г., акселометрии – 2011 г. В практическом здравоохранении России в настоящее время нет широко распространенного метода дистанционного мониторинга состояния плода, что объясняется высокой стоимостью импортного оборудования, отсутствием отечественных аналогов, а также неразвитой правовой базой телемедицины. Таким образом, пересмотр стратегии наблюдения за внутриутробным состоянием плода и разработка новых эффективных методов предикции внутриутробной гипоксии плода в настоящий момент являются актуальными.

Цель исследования – проведение анализа литературных данных, касающихся методов наблюдения за состоянием плода в современном акушерстве.

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ТАКТИКА НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ВНУТРИУТРОБНЫМ СОСТОЯНИЕМ ПЛОДА

В настоящее время для диагностики состояния плода доступны следующие методы: выслушивание сердцебиения плода с помощью акушерского стетоскопа, кардиотокографическое исследование, ультразвуковая доплерометрия фетоплацентарного комплекса, актография. За исключением актографии, все другие методы исследования требуют посещения лечебного учреждения и привлечения специалистов.

Согласно клиническому протоколу «Нормальная беременность», утвержденному Минздравом РФ в 2020 г., объем наблюдения за состоянием плода включает опрос относительно шевелений плода, ведение гравидограммы и выслушивание частоты сердечных сокращений (ЧСС) плода при каждом визите после 20 нед, а также КТГ с 33-й нед беременности кратностью 1 раз в 2 нед. При отклонении данных гравидограммы (высота стояния дна матки менее 10 или более 90 перцентилей), изменении характера шевелений плода, фиксировании тахи- или брадикардии требуется проведение дополнительных ультразвуковых исследований и КТГ.

При выраженной задержке роста плода с предполагаемой массой менее 3-го перцентилей в отсутствие нарушений доплерографических показателей и маловодия рекомендовано родоразрешение в срок 36–38 нед беременности [17]. До данного срока показаниями для госпитализации в стационар 3-го уровня являются: ин-

версия доплерографических показателей, появление маловодия или нарушений состояний плода, зафиксированное с помощью кардиотокографии.

Наиболее значимыми маркерами внутриутробной гипоксии плода названы нарушение двигательной активности плода и патологические изменения КТГ. Возникает довольно длительный период амбулаторного наблюдения, при котором рекомендовано проведение КТГ 1–2 раза/нед. При увеличении кратности мониторинга эффективность алгоритма будет увеличиваться, но такая нагрузка может быть чрезмерной для многих лечебных учреждений. Мониторинг становится невыполнимым в периоды сезонного подъема заболеваемости острой риновирусной инфекцией и гриппом, эпидемий, пандемий или при отдаленном проживании женщины от лечебного учреждения.

АКТОГРАФИЯ

Функциональное развитие плода отражается в изменениях паттернов фетальной активности [16, 18–20]. Движения – проявление ранней нейронной активности, спонтанно сгенерированное центральной нервной системой. Характер движения определяется метаболическим состоянием плода и его неврологическим развитием. Уменьшение или изменение характера шевелений плода может являться признаком нарушения его внутриутробного состояния, а полное отсутствие движений – признаком гибели.

Актография (подсчет шевелений плода самой женщиной) – доступный, бесплатный, но субъективный и недостаточно информативный метод наблюдения за состоянием плода. Подсчет шевелений и выслушивание ЧСС плода были основными способами оценки его состояния вплоть до середины XX в., когда стали появляться исследования по фонокардиографии и электрокардиографии плода [21].

По данным Кокрановских обзоров [22, 23], в пяти исследованиях с участием 71 458 женщин сравнивали количество ежедневных шевелений плода и их отсутствие. Доказано (с низким уровнем достоверности), что ежедневная актография имеет незначительный эффект или не влияет на частоту кесарева сечения (1 076 женщин; относительный риск (ОР) 0,93; 95%-й доверительный интервал (ДИ) 0,60–1,44), применение акушерских щипцов или вакуум-экстракции (1 076 женщин; ОР 1,04; 95%-й ДИ 0,65–1,66). В то же время ежедневный подсчет шевелений плода снижает среднюю оценку тревожности у будущей матери (1 013 женщин; стандартизованная РС 0,22, 95%-й ДИ (–0,35)–(–0,10)). Доказано, что ежедневная актография плода может иметь незначительный эффект или не влияет на частоту преждевремен-

ных родов (1076 новорожденных; ОР 0,81; 95%-й ДИ 0,46–1,46). Также в данных исследованиях отмечено, что подсчет шевелений плода увеличивает частоту выполнения КТГ и госпитализаций с целью наблюдения за состоянием плода [23].

С 2011 г. ведутся разработки устройств для мониторинга движений плода (акселометров) в течение суток и дистанционно [13, 16]. В настоящее время в России разрабатывается система регистрации фетальной активности, состоящая из датчиков движения (фиксируют вибрации, вызываемые движением плода) и регистратора [16]. В результате исследования на экране представлен подсчет количества шевелений вне зависимости от амплитуды движений.

КАРДИОТОКОГРАФИЯ

Исследование сердечной деятельности плода, по сравнению с актографией, стало перспективным направлением ввиду большей информативности. Доказано, что при развитии гипоксии, вызванной различными эндо- и экзогенными причинами, характер сердечной деятельности меняется в первую очередь [11, 19].

Сердечная деятельность – важный индикатор антенатального состояния, и именно с исследования сердечной деятельности началось систематическое изучение функционального состояния плода. Работа сердца находится под контролем центральной и периферической нервной системы. Нарушение оксигенации нервной системы приводит к изменению характера импульсов к сердцу, а следовательно, и частоты сердечных сокращений [11].

Исследование сердечного ритма плода началось в 1818 г. с открытия швейцарского ученого Francois Maug, который с помощью выслушивания сердцебиений плода через переднюю брюшную стенку матери предложил определять, жив плод или нет. Следующим этапом стало выслушивание сердцебиения плода стетоскопом, предложенное J. Kargaradec. Впервые было сделано заключение, что внутриутробное состояние плода зависит от характера сердечной деятельности. В 1906 г. М. Кремер первым зарегистрировал электрокардиограмму (ЭКГ) плода через брюшную стенку матери.

Основатель метода электронного мониторинга состояния плода Edvard Hon (США) в 1950 г. сообщил о новом принципе обработки результатов исследования плодовой ЭКГ, зарегистрированной через переднюю брюшную стенку матери. Принцип такой обработки заключался в измерении каждого R-R-интервала, а затем с помощью математических расчетов вычислялась мгновенная частота сердечных сокращений и отражалась в виде графика.

Кардиотокография, основанная на эффекте Допплера, была внедрена в клиническую практику с начала 70-х гг. XX в. и широко применяется в настоящее время. Электронная система кардиомонитора преобразует изменения каждого R-R-интервала в мгновенную частоту его сердечных сокращений – ЧСС (уд/мин) [11]. Изначально были разработаны параметры для визуальной оценки сердечной деятельности плода, позднее предложены шкалы для оценки результатов КТГ в баллах, из которых наиболее известны Fischer (1976), модифицированная Шкала Krebs, шкала международной ассоциации акушеров-гинекологов (1987). Следует отметить, что применение данной методики позволило повысить точность правильной оценки состояния плода только до 73–76%. В 1970 г. G. Dawes и C. Redman сообщили о начале разработки программы автоматического анализа данных КТГ, основанной на определении вариабельности коротких отрезков (short term variability, STV) в масштабе реального времени. При автоматизированном анализе КТГ по методу Доуса – Редмана точность оценки внутриутробного состояния плода составляет, по данным литературных источников, 83,6% (E.R. Guzman и соавт., 1996), 72,8% (A.M. Vintzileos и соавт., 1993), 67,8% (Е.В. Поплавская, 2005) [24].

УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ультразвуковая фетометрия четко регистрирует задержку роста плода. Описание плаценты способно выявить ранние доклинические стадии плацентарной недостаточности, но в качестве изолированного маркера плацентометрия обладает крайне низкой специфичностью. Оценка количества и качества околоплодных вод важна в диагностике антенатальной гипоксии, поскольку выраженные изменения параметров амниотической жидкости служат непрямым показателем перфузии почек и состояния сосудов микроциркуляторного русла плода [19, 25, 26].

Допплерография бассейна маточной артерии, сосудов пуповины и внутриплодового кровотока стала рутинным методом исследования в акушерстве. Сочетание доплерографии с КТГ позволяет повысить эффективность диагностики состояния плода.

Нулевой или отрицательный диастолический кровоток – это нарушение компенсаторно-приспособительных реакций плода, оно проявляется в централизации кровообращения, развитии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания с вазоконстрикцией сосудов органов желудочно-кишечного тракта и почек, что приводит

к их тяжелым ишемическим поражениям. После рождения ребенка такие повреждения клинически проявляются некротическим энтероколитом, олигоанурией, гематурией, протеинурией и внутричерепными кровоизлияниями, неврологическими осложнениями, респираторным дистресс-синдромом [19]. Интервал от момента регистрации критических показателей кровотока в артерии пуповины до смерти плода варьирует в широких пределах – от 0 до 71 сут [19].

В настоящее время при критических нарушениях кровотока, помимо определения пульсационного индекса артерии пуповины, рекомендовано исследование кровотока средней мозговой артерии, венозного протока, определение церебро-плацентарного отношения [17]. Кратность и объем проводимых мероприятий для наблюдения за состоянием плода зависят от степени нарушений кровотока. В то же время применение методов, основанных на эффектах Допплера (УЗИ, КТГ), ограничено из соображений безопасности, так как до сих пор не определено влияние ультразвука на развивающийся плод [27, 28]. Согласно принципу ALARA (AsLow AsReasonably Achievable), исследование должно проводиться только по медицинским показаниям, чтобы обеспечить минимальное воздействие за минимальный промежуток времени для получения адекватного результата [25, 29]. Исходя из этого, длительное использование доплерометрии для динамического наблюдения за состоянием плода нецелесообразно.

ФОНОКАРДИОГРАФИЯ

В конце XIX в. впервые была зарегистрирована сердечная деятельность плода с помощью фонокардиографии (ФКГ) (метод исследования деятельности сердца и его клапанного аппарата на основании регистрации и анализа звуков, возникающих при сокращении и расслаблении сердца). В 1891 г. E. Pestalozza на X Международном медицинском конгрессе в Берлине продемонстрировал первые фонограммы. В России в середине 1950-х гг. в НИИ акушерства и гинекологии АМН СССР под руководством профессора Н.Л. Гармашевой впервые в мире был сконструирован фонокардиограф, позволяющий одновременно фиксировать сердечный ритм плода и сократительную активность матки [30]. Основные элементы фонокардиографа – микрофон, преобразующий звуковые колебания в электрические; частотные фильтры, совмещенные с усилителями поступающих от микрофона сигналов; регистрирующее устройство. Использование разных типов микрофонов (линейного, стетоскопического, логарифмиче-

ского) и полосовых фильтров позволяет выделить диагностически значимые звуковые феномены, регистрировать звуковые колебания как в полном, так и в специально избранном диапазоне частот.

В начале 60-х гг. XX в. Л.С. Персианинов с коллективом авторов [31] исследовали метод совместного использования фоно- и электрокардиографии, применяя данную методику для диагностики острой гипоксии во время родов и выявления нарушений ритма сердца плода. Оценка достоверности этих исследований, выполненная В.Н. Демидовым и А.А. Аристовым, показала, что метод фонокардиографии в 80% случаев может указать на хроническую гипоксию плода (на ЭКГ и ФКГ наблюдается снижение амплитуды тонов и вольтажа комплекса QRS, уменьшение продолжительности механической систолы и появление изоаритмии). В 71% случаев этот метод может предположить патологию пуповины (обвитие пуповиной, истинный узел, оболочечное прикрепление) [32]. Метод ФКГ более 10 лет использовался в ряде учреждений страны, но не получил дальнейшего распространения в связи с отсутствием возможности математической обработки данных для анализа адекватности кардиоинтервалограммы и, соответственно, программно-аппаратного комплекса для организации системы мониторинга.

В последние годы активно развиваются цифровые технологии и внедряются математические методы анализа данных, что существенно расширяет возможности фонокардиографии. Разработка этого метода в качестве альтернативы ультразвуковой кардиографии признается актуальной [12, 13]. Сегодня ФКГ активно используется в кардиологии для диагностики сердечной недостаточности, пороков сердца, легочной гипертензии. Обсуждаются новые подходы к диагностике ишемической болезни сердца с помощью ФКГ. Приводятся данные о проектах по использованию этого метода для скрининга сердечно-сосудистых заболеваний [33].

Такие достоинства, как неинвазивность, безопасность и сравнительно недорогое оборудование, создают предпосылки для успешного применения ФКГ в условиях современной перинатальной медицины.

Учитывая опыт изучения и применения фонокардиографии при записи и интерпретации звуков сердца плода, можно ожидать несколько проблем. На величину и амплитуду сигнала влияют срок беременности, толщина подкожно-жировой клетчатки, положение плода и плаценты, циклы дыхания матери. Более частая, чем при КТГ, потеря сигнала или изменение его амплитуды объясняется изменением положения, вида, позиции плода, силы при-

жатия датчика к передней брюшной стенке матери. Большое количество сторонних звуков со стороны матери (пульсация брюшной аорты, маточных артерий, дыхательные движения, звуки, исходящие из органов пищеварения) и плода (движения плода, дыхательные движения) создают трудности при фильтрации сигнала. Особенности системы кровообращения плода (открытое овальное окно, артериальный проток между легочным стволом и дугой аорты, отсутствие легочного круга кровообращения) изменяют картину фонокардиограммы [11, 26].

Таким образом, основная задача адаптации фонокардиографии в акушерской практике заключается в разработке алгоритмов подавления сторонних шумов и построении адекватной кардиоинтервалограммы, на основании которой можно сделать заключение о внутриутробном состоянии плода.

В России ведутся успешные разработки оборудования на основе фонографии. Так, компанией ООО «Диагностика +» (г. Томск) создан программно-аппаратный комплекс FetalCare, предназначенный для круглосуточного мониторинга состояния плода [34–37]. После захвата акустических данных происходит их первичная обработка с целью повышения качества выраженности звуков. Результат предварительной обработки ФКГ поступает в алгоритм определения подобных тонам сердца звуков, который формирует усиленный для выслушивания аудиосигнал и результаты сегментации потенциальных тонов сердца на ФКГ. Данный алгоритм отличается от существующих методов повышенной точностью детектирования сигналов в условиях изменения их амплитуды. Для повышения надежности задействованы внешние алгоритмы классификации результатов их сегментации на типы тонов сердца. По завершению исследования график потенциальных R-R-интервалов обрабатывается алгоритмом построения кардиоинтервалограммы. Результаты исследования формируются в виде отчета в формате PDF (Portable Document Format) [34–37]. В настоящее время на основе данного оборудования создается программное обеспечение системы медико-технической поддержки врача и беременной. Рабочее место врача может существовать в виде отдельной программы или стать элементом медицинской информационной системы лечебного учреждения. Телемедицинский модуль на основе искусственного интеллекта поможет дифференцировать технические и медицинские проблемы в ходе исследования с выдачей тревожного сигнала при наличии критических параметров и рекомендаций при часто встречающихся вопросах.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ ДАННЫХ, ПОЛУЧЕННЫХ С ПОМОЩЬЮ ФКГ. КАРДИОИНТЕРВАЛОГРАММА

Основная составляющая оценки сердечного ритма плода, ребенка, взрослого человека – отрезок времени между двумя ударами сердца. Кардиоинтервалограмма позволяет получать интегральную оценку кардиорегуляции при минимальном количестве изучаемых параметров: базального ритма, вариабельности, наличии акцелераций и децелераций. Неважно, каким методом ритм зафиксирован, поскольку при анализе фонокардиограммы так же, как и при КТГ, используются стандартные параметры кардиоинтервалограммы, т. е. для фонокардиографии применяются стандартизированные шкалы оценки состояния плода, разработанные для КТГ.

Выполняется анализ следующих стандартных интегральных показателей. *Базальный ритм* – показатель взаимодействия парасимпатического и симпатического отделов вегетативной нервной системы (в ранние сроки беременности доминирует симпатический отдел, поэтому ЧСС плода выше; при достижении определенной зрелости парасимпатической системы между ними устанавливается баланс и средняя ЧСС снижается).

Вариабельность (неравномерность) сердечного ритма – результат взаимодействия парасимпатического и симпатического отделов вегетативной нервной системы. Разница в продолжительности кардиоинтервалов в среднем составляет 20–30 мс (или 2–3 уд/мин). Отклонения в ЧСС, возникающие от удара к удару и имеющие определенную направленность и амплитуду, проявляются на КТГ в виде осцилляций сердечного ритма. Вариабельность базального ритма характеризуется кратковременными и пролонгированными осцилляциями.

Мгновенные осцилляции (кратковременная вариабельность, STV) отражают различия частот, рассчитанных в среднем за каждую шестнадцатую часть минуты. STV контролируется парасимпатическим отделом вегетативной нервной системы, измеряется в миллисекундах и является чувствительным индикатором степени оксигенации тканей плода. Оценить и интерпретировать STV возможно только при компьютерной обработке записи. Препредиктивное значение STV продолжает обсуждаться и подтверждено, к примеру, в когортном анализе 28 тыс. срочных родов в Великобритании [38].

Противоположные результаты получены в оригинальном проспективном исследовании TRUFFLE, где оценивалось, может ли на ранних стадиях задержки роста плода использование низкого показателя

STV в сочетании с определением доплеровского пульсационного индекса в венозном протоке улучшить двухлетнюю выживаемость младенцев без неврологических нарушений по сравнению с компьютерной кардиотокографией только с расчетом STV. Итогом исследования стала клиническая рекомендация не проводить преждевременное родоразрешение при снижении STV до тех пор, пока кровоток в венозном протоке остается в норме, поскольку подобный алгоритм не улучшал прогноза [39].

Пролонгированные осцилляции (пролонгированная вариабельность, long term variation, LTV) – циклические изменения базальной ЧСС с эпизодичностью 3–5 циклов в минуту при амплитуде, составляющей в среднем 5–20 уд/мин, которые зависят от состояния плода и контролируются симпатическим отделом. Изменения пролонгированных осцилляций являются индикатором оксигенации плода и его компенсаторных реакций на стресс [40].

STV и LTV меняются в условиях снижения уровня кислорода в крови. При развитии гипоксемии сначала несколько увеличивается вариабельность (так как в условиях кислородного голодания активируется кора надпочечников, давление несколько повышается и развивается ответная реакция на сигналы барорецепторов), далее при нарастании гипоксии и присоединении ацидемии вариабельность снижается в связи с подавлением функции ЦНС. STV реагирует на гипоксию раньше, чем LTV.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время в акушерстве не существует единственного, лучшего, оптимального метода постоянного мониторинга внутриутробного состояния плода. В одном из выводов упомянутого выше исследования TRUFFLE доказана недостаточность ежедневной стандартной записи КТГ в группе высокого риска антенатальной потери. Мониторирование состояния плода на основе фонокардиографии может стать тем недостающим звеном, которое позволит снизить перинатальную смертность. Безусловно, фонокардиограмма – это больше, чем просто кардиоинтервалограмма. Еще предстоит доказать предсказательную ценность фонокардиограмм при различных степенях страдания плода, клиническую идентичность анализа доплерограмм и фонокардиограмм. Усилия будут оправданы, если объединение акустики и математического анализа позволит раскрыть возможности препредиктивной перинатальной медицины.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Hug L., Sharrow D., You D., Levels & Trends in Child Mortality: Report 2019 United Nations International Children's

- Emergency Fund; 2019. URL: <https://childmortality.org/data/World>.
2. Федеральная служба государственной статистики. Естественное движение населения Российской Федерации за 2020 г. Статистический бюллетень.
 3. Щербакова Е.М. Демографические итоги I полугодия 2019 года в России (часть II). М: Демоскоп Weekly; 8 сентября 2019 (дата обращения 20.07.2022) URL: <http://www.demoscope.ru/weekly/2019/0823/barom01.php>
 4. Щербакова Е.М. Демографические итоги I полугодия 2021 года в России (часть II). М: Демоскоп Weekly; 20 сентября 2021 (дата обращения 20.07.2022) URL: <http://www.demoscope.ru/weekly/2021/0911/barom01.php>
 5. Туманова В.А., Барина И.В. Проблема антенатальных потерь. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2009;9(5):39–45.
 6. Матрохина Г.В. Антенатальная гибель доношенного плода: факторы риска, возможности телемедицины в ее прогнозировании. *Бюллетень медицинской науки*. 2019;4(16):24–25.
 7. Барина И.В., Котов Ю.Б., Кондриков Н.И. Клинико-морфологическая характеристика фетоплацентарного комплекса при антенатальной смерти плода. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2013;13(3):14–19.
 8. Коротова С.В., Фаткуллина И.Б., Намжилова Л.С., Ливан-Хай А.В., Борголов А.В., Фаткуллина Ю.Н. Современный взгляд на проблему антенатальной гибели плода. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2014;130(7):5–10.
 9. Курцер М.А., Кутакова Ю.Ю., Сонголова Е.Н., Белоусова А.В., Каск Л.Н., Чемезов А.С. Синдром внезапной смерти плода. *Акушерство и гинекология*. 2011;7:79–83.
 10. Савельева Г.М., Сичинава Л.Г., Курцер М.А., Панина О.Б. Пути снижения перинатальной заболеваемости и смертности. *Российский медицинский журнал*. 1999;2:4–10.
 11. Макаров И.О., Юдина Е.В. Кардиотокография при беременности и в родах: учебное пособие для системы послевузовского и дополнительного проф. образования врачей. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2013;109.
 12. Tang H., Li T., Qiu T., Park Y. Fetal heart rate monitoring from phonocardiograph signal using repetition frequency of heart sounds. *Journal of Electrical and Computer Engineering*. 2016;2016(1):1–6. DOI: 10.1155/2016/2404267.
 13. Tamber K.K., Hayes D.J.L., Carey S.J., Wijekoon J.H.B., Heazell A.E.P. A systematic scoping review to identify the design and assess the performance of devices for antenatal continuous fetal monitoring. *PLoS One*. 2000;15(12):e0242983.1–37. DOI: 10.1371/journal.pone.0242983.
 14. Заболеваемость и смертность от гриппа в России. Статистика России и мира – информация и показатели; 31 марта 2022 (дата обращения 20.07.2022) URL: <https://rosinfostat.ru/smertnost-ot-grippa/#i-5>
 15. Filipenko K.V., Kapranova O.N., Bobrova Y.O. The Algorithm for Fetal Activity Signal Processing. 2021 IEEE Conference of Russian Young Researchers in Electrical and Electronic Engineering (ElConRus). 2021 January 26–29; St. Petersburg, Moscow, Russia, IEEE; 2021 April 09. 1739–1743. DOI: 10.1109/ElConRus51938.2021.9396601.
 16. Bobrova Y.O., Kapranova O.N., Filipenko K.V. Mathematical methods of fetal activity signal processing. 2020 IEEE Conference of Russian Young Researchers in Electrical and Electronic Engineering (ElConRus), 2020 January 27–30; St. Petersburg and Moscow, Russia, IEEE; 2021 March 19. 1491–1494. DOI: 10.1109/ElConRus49466.2020.9039061.
 17. Клинические рекомендации «Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода)». М: ЦЕНТРМАГ, 2022:58.
 18. Доброхотова Ю.Э., Джохадзе Л.С., Кузнецов П.А., Козлов П.В. Плацентарная недостаточность. Современный взгляд. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019;64.
 19. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Тимохина Е.В., Карданова М.А. Критическое состояние плода: диагностические критерии, акушерская тактика, перинатальные исходы. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019:176.
 20. Казанцева Н.В., Изранов В.А. Значение исследований поведения плода для прогноза психоневрологического развития. *Вестник Балтийского федерального университета им И. Канта*. 2016;2:39–47.
 21. Грищенко В.И., Яковцова А.Ф. Антенатальная смерть плода. М.: Медицина, 1978:280.
 22. Mangesi L., Hofmeyr G.J., Smith V., Smyth R.M.D. Fetal movement counting for assessment of fetal wellbeing. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015;2015(10):CD004909. DOI: 10.1002/14651858.CD004909.pub3.
 23. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience: executive summary. World Health Organization, 2016 (cited 2022 July 20;172) URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549912>
 24. Демидов В.Н., Розенфельд Б.Е., Сигизбаева И.К. Значение одновременного использования автоматизированной кардиотокографии и ультразвуковой доплерометрии для оценки состояния плода во время беременности. *SonoAce-Ultrasound*. 2001;9:73–80.
 25. Труфанов Г.Е., Иванова Д.О., Рязанов В.В. Практическая ультразвуковая диагностика: руководство для врачей: в 5 т. Т. 4. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017:184.
 26. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серова В.Н., Радзинский В.Е. Акушерство: национальное руководство. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018:1088.
 27. Gailter. H. The safe use of ultrasound in medical diagnosis. London: The British Institute of Radiology, 2012:166.
 28. Salvesen K.A., Vatten L.J., Eik-Nes S.H., Hugdahl K., Bakketeig L.S. Routine ultrasonography in utero and subsequent handedness and neurological development. *BMJ*. 1993;307(6897):159–164. DOI: 10.1136/bmj.307.6897.159.
 29. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия v. 2.0. М.: Status Praesens, 2017:872.
 30. Константинова Н.Н., Павлова Н.Г. Развитие представлений об универсальных гемодинамических реакциях в функциональной системе «мать – плацента – плод». *Журнал акушерства и женских болезней*. 2004;1:27–30.
 31. Персианинов Л.С. Клиническое значение современных методов исследования плода. *Казанский медицинский журнал*. 1966;47(1):5–10.
 32. Аристов А.А. Ранняя диагностика угрожаемых состояний плода при некоторых формах акушерской и экстрагени-

- тальной патологии: автореф. дис... канд. мед. наук. М., 1975:15.
33. Блинова Е.В., Сахнова Т.А., Юрасова Е.С., Комлев А.Е., Имаев Т.Э. Фонокардиография: новые возможности в свете цифровых технологий. *Кардиологический вестник*. 2018;13(2):15–21. DOI: 10.17116/Cardiobulletin 201813215.
 34. Костелей Я.В., Жданов Д.С., Боровской И.Г. Адаптация фильтра нелокального усреднения для усиления звуков тонов сердца на фонокардиограммах человека и плода. *Вестник СибГУТИ*. 2021;3:77–91.
 35. Zhdanov D.S., Bureev A.S., Kosteley Y.V., Khokhlova L.A., Dikman E.Yu. A Mobile device for assessing fetal status based on monitoring cardiovascular system parameters. *Biomedical Engineering*. 2018;52(2):87–91. DOI: 10.1007/s10527-018-9789-9.
 36. Костелей Я.В. Алгоритм определения пульса на фонокардиограмме человека и плода без классификации тонов сердца. *Моделирование, оптимизация и информационные технологии*. 2022;10(1(36)). DOI: 10.26102/2310-6018/2022.36.1.018.
 37. Zhdanov D.S., Zemlyakov I.Y., Kosteley Y.V., Bureev A.Sh. Choice of wavelet filtering parameters for processing fetal phonocardiograms with high noise level. *Biomed. Eng.* 2021;55:194–198. DOI: 10.1007/s10527-021-10100-3.
 38. Lovers A.A.K., Ugumadu A., Georgieva A. Cardiocography and Clinical Risk Factors in Early Term Labor: A Retrospective Cohort Study Using Computerized Analysis With Oxford System. *Front. Pediatr.* 2022;10:784439. DOI: 10.3389/fped.2022.784439.
 39. Wolf H., Arabin B., Lees C.C., Oepkes D., Prefumo F., Thilaganathan B. et al. Longitudinal study of computerized cardiotocography in early fetal growth restriction. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2016;50(1):7178. DOI: 10.1002/uog.17215.
 40. Queenan J.T., Hobbins J.C., Spong C.Y. Protocols for high-risk pregnancies: an evidence-based approach. New Jersey: Wiley-Blackwell, 2020:672.

Информация об авторах

Репина Екатерина Сергеевна – ассистент, кафедра акушерства и гинекологии, СибГМУ, г. Томск, repinaekaterina.ssmu@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-2881-6135>

Костелей Яна Валерьевна – ст. преподаватель, кафедра экономической математики, информатики и статистики, ТУСУР; инженер-программист, ООО «Диагностика +», г. Томск, iana.v.kosteley@tusur.ru, <http://orcid.org/0000-0003-0775-350X>

Буреев Артем Шамильевич – директор ООО «Диагностика +», г. Томск, artem_bureev@mail.ru

Юрьев Сергей Юрьевич – д-р мед. наук, профессор, кафедра акушерства и гинекологии, СибГМУ; директор ООО «Центр перинатального здоровья», г. Томск, sergeiyuriev@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1343-5471>

Петров Илья Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии, Сибирский государственный медицинский университет, Россия, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2, 8-952-899-83-66, obgynsib@gmail.com, ORCID 0000-0002-0697-3896

Тихоновская Ольга Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии, Сибирский государственный медицинский университет, Россия, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2, 8-913-820-04-36, tikhonovskaya2012@mail.ru, ORCID 0000-0003-4309-5831

Михеенко Галина Александровна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии, Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск, Россия, ул. Московский тракт, д. 2, 8-903-954-70-50, mchnk@mail.ru, ORCID 0000-0002-3869-1906

(✉) **Репина Екатерина Сергеевна**, repinaekaterina.ssmu@gmail.com

Поступила в редакцию 01.09.2022;
одобрена после рецензирования 28.11.2022;
принята к публикации 16.02.2023

УДК 616.34-008.895.1-06:616.248
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-3-150-158>



Метаболический потенциал микробиоты на фоне гельминтной инвазии как инструмент управления бронхиальной астмой

Соколова Т.С., Мальчук В.Н., Зайцева А.Д., Федорова О.С., Карпова М.Р.

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России)
Российская Федерация, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2*

РЕЗЮМЕ

Цель – провести анализ современных экспериментальных и клинических исследований, направленных на оценку метаболической активности микробиоты при бронхиальной астме (БА) и гельминтных инвазиях.

Бронхиальная астма относится к числу глобальных проблем здравоохранения, имеющих большую социально-экономическую значимость, является одним из самых распространенных хронических гетерогенных заболеваний дыхательных путей. В последние годы накоплено множество данных, указывающих на то, что состояние микробиоты кишечника является одним из важнейших факторов, определяющих состояние здоровья человека, в том числе влияющих на иммунные механизмы развития аллергических болезней в детском возрасте. Дисбиотическое состояние микробиоты кишечника обусловлено не только изменениями структуры, но и нарушениями ее метаболизма. В соответствии концепцией «ось кишечник – легкие» поддержание нормальной микробиоты кишечника, коррекция ее нарушений, в том числе стратегии, направленные на активацию синтеза короткоцепочечных жирных кислот в кишечнике, могут стать новым способом профилактики и лечения хронических респираторных заболеваний у детей. В свою очередь, в экспериментальных и эпидемиологических исследованиях показана иммуномодулирующая способность гельминтов. Предполагается, что воздействие на состав и функцию кишечного микробиома является одним из механизмов, посредством которых гельминты влияют на иммунный ответ организма хозяина и течение БА.

Ключевые слова: кишечная микробиота, гельминтные инвазии, короткоцепочечные жирные кислоты, бронхиальная астма

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

Источник финансирования. Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда (грант «Микробиота в системе “паразит–хозяин” и ее метаболический потенциал как инструмент управления бронхиальной астмой», № 22-75-00078).

Для цитирования: Соколова Т.С., Мальчук В.Н., Зайцева А.Д., Федорова О.С., Карпова М.Р. Метаболический потенциал микробиоты на фоне гельминтной инвазии как инструмент управления бронхиальной астмой. *Бюллетень сибирской медицины*. 2023;22(3):150–158. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-3-150-158>.

Metabolic potential of gut microbiota in helminth infections as a way to achieve bronchial asthma control

Sokolova T.S., Malchuk V.N., Zaytseva A.D., Fedorova O.S., Karpova M.R.

Siberian State Medical University

2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

ABSTRACT

The aim of the review was to analyze modern experimental studies and clinical trials aimed at assessing metabolic activity of gut microbiota in bronchial asthma (BA) and helminth infections.

Being one of the most common chronic heterogeneous respiratory diseases, bronchial asthma secures its place among global health problems of great socioeconomic importance. In recent years, a lot of data has been accumulated indicating that the state of gut microbiota is an important factor determining the state of human health and affecting immune mechanisms underlying the development of allergic diseases in childhood. Dysbiosis of gut microbiota is due not only to changes in its composition, but also to disturbances in its metabolism. In accordance with the “gut – lung axis” concept, maintaining healthy gut microbiota and correcting its disorders, including strategies aimed at activating synthesis of short-chain fatty acids in the intestine, may become a new way to prevent and treat chronic respiratory diseases in childhood. In turn, experimental and epidemiological studies have shown the immunomodulatory activity of helminths. It is assumed that their impact on the composition and function of gut microbiota is one of the mechanisms by which helminths influence the immune response of the host and the course of BA.

Keywords: gut microbiota, helminth infection, short-chain fatty acids, bronchial asthma

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

Source of financing. The study was supported by the Russian Science Foundation (grant “Microbiota in the host – parasite interaction and its metabolic potential as a way to achieve bronchial asthma control”, No. 22-75-00078).

For citation: Sokolova T.S., Malchuk V.N., Zaytseva A.D., Fedorova O.S., Karpova M.R. Metabolic potential of gut microbiota in helminth infections as a way to achieve bronchial asthma control. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2023;22(3):150–158. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-3-150-158>.

ВВЕДЕНИЕ

Мировая статистика свидетельствует о росте хронических неинфекционных болезней, в том числе аллергических, что является ключевой проблемой здравоохранения. Изучение факторов риска, разработка профилактических мероприятий и поиск новых подходов терапии социально значимых заболеваний человека являются приоритетным направлением в сфере охраны здоровья населения. Бронхиальная астма (БА) является одним из самых распространенных хронических гетерогенных заболеваний дыхательных путей, от которого страдают пациенты разного возраста, и сопровождается значительным снижением качества жизни больных и их семей, а также существенным экономическим ущербом, что сохраняет значимость проблемы в глобальной повестке медицинской науки [1].

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о возможной связи между высокой распро-

страненностью аллергии и снижением воздействия определенных инфекционных агентов и микробиоты в детском возрасте в результате изменения диетических привычек, улучшения гигиенических условий, нерационального использования антибактериальных препаратов и других факторов, тогда как проживание в сельской местности, контакт с домашними животными, подверженность гельминтным инвазиям оказывают протективный эффект [2]. В настоящее время существует несколько гипотез, которые объясняют связь между распространенностью аллергических болезней и изменениями окружающей среды, произошедшими в последние десятилетия, такими как урбанизация, жилищные условия, питание и снижение микробной и паразитарной экспозиции [3–5]. Согласно «гигиенической гипотезе», недостаточность инфекционной стимуляции в детском возрасте связана с изменениями в иммунной системе, которые предрасполагают к развитию аллергии [3]. Позже предложена «гипотеза биоразнообразия», в

соответствии с которой контакт с природной средой обогащает микробиом человека, снижая риск развития хронических неинфекционных заболеваний [5].

Накоплено множество данных, указывающих на то, что микробиота кишечника является одним из важнейших факторов, определяющих здоровье человека, в том числе влияющих на иммунные механизмы развития аллергических болезней в детском возрасте [6]. При этом исследования последних лет демонстрируют необходимость оценки и значимость не только таксономического состава микробиоты, но и ее метаболической активности. Наряду с этим существуют данные о связи между индуцированными гельминтами изменениями микробного состава с подавлением аллергического воспаления при БА [7, 8]. В настоящее время эффекты взаимодействия микробиоты и гельминтов в отношении контроля БА остаются в значительной степени неизвестными. Цель настоящего обзора – провести анализ современных экспериментальных и клинических исследований, направленных на оценку метаболической активности микробиоты при бронхиальной БА и гельминтных инвазиях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ научных публикаций результатов клинических и экспериментальных исследований, направленных на изучение влияния микробиоты кишечника при БА на фоне гельминтной инвазии. Поиск проведен с использованием электронно-поисковой системы PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) и научной электронной библиотеки eLibrary (<https://www.elibrary.ru/>). В обзоре представлены оригинальные статьи, опубликованные с 1 января 2012 г. по 01 июля 2022 г. Анализ проведен по следующему алгоритму.

Этап 1. Первичный поиск публикаций, посвященных исследованию микробиоты кишечника и ее метаболитам при БА и (или) на фоне гельминтной инвазии. Для поиска использовали ключевые слова *short chain fatty acids/metabolites/microbiota/asthma* или *short chain fatty acids/metabolites/microbiota/helminths*, короткоцепочечные жирные кислоты/метаболиты/микробиота/бронхиальная астма/гельминты. Также проводили поиск исследований, соответствующих перечисленным терминам, среди списков литературы и ссылок в выбранных публикациях.

Этап 2. Рассмотрены названия и рефераты 1 833 статей, выбранных при первоначальном поиске по ключевым словам. Исключены обзоры и оригинальные исследования, не содержащие данные о микробиоте кишечника и ее метаболитах при БА и (или) на фоне гельминтной инвазии. Отобраны 52 публикации для детального анализа.

Этап 3. Оценка полного текста публикаций ($n = 52$). На данном этапе исключены статьи, посвященные изучению таксономического состава микробиоты кишечника без прямой оценки уровня метаболитов. Из списка публикаций, содержащих данные о микробиоте и метаболитах на фоне гельминтных инвазий, дополнительно исключены статьи, в которых имелось указание на использование специальной диеты в экспериментальной модели. Таким образом, для подготовки обзора включены девять публикаций, описывающих микробиоту кишечника и метаболиты при БА, и шесть – на фоне гельминтных инвазий.

МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА И ЕЕ МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

В последнее время активно изучаются взаимодействия микробиоты кишечника и легких (ось «кишечник – легкие») и их влияние на иммунную систему [9, 10]. В соответствии с этой концепцией поддержание нормальной микробиоты кишечника или коррекция ее нарушений может стать инструментом профилактики и лечения респираторных заболеваний. Микробиота является ключевым модулятором иммунных, метаболических и клеточных функций, который реагирует на воспалительные сигналы, связанные с БА, и, вероятно, опосредует предрасположенность к болезни, ее тяжесть и фенотип [11].

Результаты экспериментальных и эпидемиологических исследований демонстрируют, что формирование кишечной микробиоты в раннем возрасте играет ключевую роль в развитии БА. Так, низкое разнообразие микробиоты кишечника в первый месяц жизни ассоциировано с развитием болезни в школьном возрасте [12]. Результаты других проспективных исследований также свидетельствуют, что низкое биологическое разнообразие и дисбиоз сообществ микроорганизмов кишечника в младенчестве ассоциированы с риском развития БА в детском возрасте [10, 13, 14].

Анализ таксономического состава микробиоты показал, что высокий риск развития БА связан с низкой представленностью таких родов, как *Faecalibacterium*, *Bifidobacterium*, *Roseburia*, *Alistipes*, *Ruminococcus* и *Dialister* и более высоким содержанием *Veillonella* [13, 15]. В другом исследовании также показана ассоциация низкой представленности родов *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium* и *Akkermansia* с высоким риском развития БА [16]. Однако в когортном исследовании, проведенном в Канаде с участием более 300 детей, риск развития БА ассоциирован со снижением относительной

численности бактерий рода *Veillonella* [14]. Также в исследованиях показано, что состав микробиоты различается у пациентов в зависимости от тяжести и фенотипа БА [17]. У пациентов с тяжелым течением БА выявлено увеличение представленности бактерий родов *Streptococcus* и *Escherichia-Shigella* [18]. Несмотря на различия в составе микробиоты в разных исследованиях, в целом прослеживается взаимосвязь между низким разнообразием микробиоты и представленностью бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) у детей с БА.

Одним из потенциальных биомаркеров состояния здоровья, часто рассматриваемым в исследованиях микробиома, является относительное количество бактерий, продуцирующих КЦЖК, такие как ацетат, пропионат и бутират [19, 20]. Основными продуцентами бутирата являются бактерии рода *Faecalibacterium* и семейств *Ruminococcaceae* и *Lachnospiraceae*, пропионата – *Bacteroides*, *Propionibacterium*, *Roseburia*, *Selenomonas*, ацетата – *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Ruminococcus*, *Lactobacillus* [21]. Снижение синтеза бутирата и других КЦЖК приводит к дефициту энергообеспечения и дистрофическим изменениям покровного эпителия кишечника, повышению проницаемости кишечного барьера по отношению к антигенам пищевого и микробного происхождения, что способствует развитию хронических воспалительных заболеваний кишечника, значительно усугубляющих дисбаланс в кишечной микробиоте [22]. При этом противовоспалительный эффект КЦЖК не ограничивается только кишечником. Достаточное видовое разнообразие микробиоты кишечника с увеличением представленности бактерий, ферментирующих растительные волокна с образованием КЦЖК, ассоциировано с уменьшением аллергического воспаления дыхательных путей, опосредованного Т-хелперами 2-го типа (Th2) [23].

Проведен ряд экспериментальных исследований, в которых при моделировании аллергических заболеваний дыхательных путей показано более легкое их течение на фоне приема в пищу КЦЖК (бутират, пропионат, ацетат) или диеты с высоким содержанием клетчатки [23–27]. Показано, что пероральное введение бутирата мышам ассоциировано со снижением количества эозинофилов и нейтрофилов в бронхоальвеолярном лаваже и увеличением CD25 + FoxP3 + Т-регуляторных клеток (Treg) в легочной ткани [25, 27]. Также выявлено, что введение КЦЖК мышам в течение беременности оказывает защитный эффект от развития аллергии у потомства [25, 26]. В другом исследовании было показано, что пропионат

или диета с высоким содержанием клетчатки могут ослабить воспаление дыхательных путей, вызванное клещами домашней пыли, у мышей за счет активации G-протеин-связывающих рецепторов 41 (GPR41) [23]. Противовоспалительный эффект масляной кислоты и других КЦЖК реализуется преимущественно за счет ингибирования гистондеацетилазы (HDAC) и ядерного фактора транскрипции (NF-κB) и стимуляции Treg, обеспечивая уменьшение продукции провоспалительных цитокинов и сдвиг иммунного ответа в сторону Т-хелперов 1-го типа (Th1) [28–31].

В когортном исследовании, проведенном в Канаде, Canadian Healthy Infant Longitudinal Development (CHILD) М.-С. Arrieta и соавт. показали, что сниженная концентрация в кале ацетата у детей в возрасте 3 мес ассоциирована с риском развития БА [14]. В другом проспективном исследовании показано, что у младенцев с высоким уровнем ацетата в образцах стула реже диагностировали пищевую аллергию, а снижение риска развития БА отмечали при высоких уровнях бутирата и пропионата [25]. У детей, страдающих БА, в образцах стула выявлено снижение как представленности бутират-продуцирующих бактерий, включая *Faecalibacterium* и *Roseburias* pp., так и более низкий уровень бутирата в сравнении с контрольной группой [15]. У взрослых пациентов, страдающих БА ($n = 44$), вне зависимости от фенотипа болезни, выявлено значительное снижение общего содержания КЦЖК в кале, а также абсолютных концентраций отдельных кислот, суммарного содержания изокислот в сравнении с контролем [32].

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием пациентов с БА ($n = 17$) показано, что прием пищевых добавок с инулином в течение 1 нед приводит к улучшению показателей контроля над БА по данным валидированного вопросника (Asthma Control Questionnaire) и снижению количества эозинофилов и экспрессии гена *HDAC9* в мокроте [33]. Несмотря на доказательства того, что пероральное введение КЦЖК ослабляет аллергическое воспаление в экспериментальных исследованиях, способы успешного предотвращения развития аллергии у человека остаются неясными. Следует отметить, что в настоящее время изучены другие метаболиты кишечных бактерий с про- и противовоспалительным потенциалом, такие как биогенные амины, полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), оксипирины и их взаимосвязь с аллергическим воспалением [34–36]. Исследования метаболитов в различных биологических образцах (сыворотка крови, моча, образцы стула) у взрослых и детей с БА демонстрируют ассоциацию заболевания с изменением уровня определенных метаболитов, таких как

тирозин, триптофан, сфинголипиды, фосфолипиды, желчные кислоты, ПНЖК, КЦЖК и др. [36, 37]. В совокупности эти результаты указывают на необходимость оценки метаболической активности кишечной микробиоты наряду с ее видовым разнообразием.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ВЗАИМОСВЯЗИ АЛЛЕРГИИ И ГЕЛЬМИНТОВ

В эпидемиологических исследованиях установлено, что в регионах с высоким уровнем гельминтозов варьирует не только распространенность БА в популяции, но и выраженность клинических проявлений болезни, что обусловлено модулирующим влиянием гельминтов на иммунную систему человека [38–40]. Влияние гельминтной инвазии на течение аллергических болезней реализуется посредством различных механизмов и зависит от вида паразита, длительности и интенсивности инвазии [40].

Исследования, выполненные в разных регионах, показали положительную связь инвазии нематодой *Ascaris lumbricoides* с распространенностью и неконтролируемым течением БА, особенно в детском возрасте [40–43]. У пациентов, страдающих аскаридозом, обнаружено увеличение уровня иммуноглобулина (Ig) Е общего и специфического к аллергенам *Blomia tropicalis* и *Dermatophagoides pteronyssinus* [43]. Подобные эффекты исследователи отмечали у пациентов с инвазией *Strongyloides stercoralis* и *Toxocara* [44, 45]. Напротив, в многочисленных исследованиях показана отрицательная связь между паразитарной инвазией (*A. lumbricoides*, *T. trichuria*, *Opisthorchis felinus*, *Ancylostoma*, *Schistosoma*) и чувствительностью кожного теста или уровнем специфического IgE к различным аллергенам [46–49]. У пациентов с инвазией *Necator americanus* исследователи отмечали более легкое течение БА [40, 50].

Также результаты эпидемиологических исследований, проведенных в регионах с высоким уровнем гельминтозов, преимущественно вызываемых трематодами, демонстрируют снижение риска аллергических заболеваний у жителей [47, 51]. У пациентов с БА на фоне инвазии *S. mansoni* наблюдали более низкие уровни интерлейкина (IL) 5 и 4, а также увеличение продукции противовоспалительного IL-10 в сравнении с пациентами без гельминтной инвазии [52]. Влияние инвазии *O. felinus* на течение БА характеризуется модификацией иммунного ответа в сторону супрессии Th2-зависимых механизмов за счет повышения экспрессии генов IL-10 и фактора некроза опухоли β и снижения уровня IL-4, IL-5 [53]. В ряде работ установлена ассоциация антигельминт-

ной терапии с прогрессированием клинических симптомов аллергии и повышением иммунной реактивности [53–55].

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ МИКРОБИОТЫ ПРИ ГЕЛЬМИНТНЫХ ИНВАЗИЯХ

Изменения в представленности и разнообразии микробиотических сообществ варьируют в зависимости от вида гельминтов, но в целом наличие гельминтных инвазий связано с увеличением микробного разнообразия и, как следствие, с повышением концентрации короткоцепочечных жирных кислот в толстом кишечнике [56, 57]. Предполагается, что воздействие на состав и функцию кишечного микробиома является одним из механизмов, посредством которых гельминты влияют на иммунитет хозяина [8].

В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что инвазия гельминтами оказывает влияние на концентрацию КЦЖК в кишечнике и сыворотке крови. В результате оценки микробных метаболитов выявлено увеличение общего уровня КЦЖК, а также ацетата и пропионата в образцах стула на фоне инвазии *Heligmosomoides polygyrus* у экспериментальных животных в сравнении с контрольной группой, в то время как статистически значимой разницы в содержании бутирата не обнаружено [58]. В исследовании М.М. Zaiss и соавт. (2015) также продемонстрирована ассоциация инвазии *H. polygyrus* у мышей с увеличением общего уровня КЦЖК и ацетата [7].

Инвазия *A. suum* связана со значительным увеличением содержания пропионата и бутирата и тенденцией к увеличению концентрации ацетата [7]. Также показано, что влияние гельминтной инвазии на уровни КЦЖК зависит от разнообразия кишечной микробиоты [59]. Так, концентрация ацетата и бутирата в фекалиях лабораторных мышей с инвазией *Hymenolepis diminuta* была выше, чем у животных с гельминтной инвазией на фоне применения антибактериальных препаратов [59].

Публикации по оценке метаболической активности микробиоты на фоне гельминтных инвазий у человека немногочисленны и демонстрируют контрастные результаты, что связано, вероятно, с ограниченными размерами выборок, различиями между исследованными когортами, видом паразитарной инвазии. При оценке состава кишечной микробиоты и ее метаболитов в образцах стула у пациентов с инвазией *S. Stercoralis* выявлено повышение микробного альфа-разнообразия и снижение бета-разнообразия, изменение представленности отдельных

видов микроорганизмов и снижение концентрации КЦЖК в сравнении с участниками без инвазии [60, 61]. Согласно результатам другого исследования, у пациентов с целиакией ($n = 8$) на фоне инвазии *N. americanus* не выявлено значимого изменения уровня КЦЖК, однако отмечена тенденция к увеличению изучаемых метаболитов [7].

Существенное влияние на микробиоту кишечника и метаболиты могут оказывать и печеночные трематоды, для которых кишечный тракт не является «средой обитания». В исследовании, проведенном с участием детей, страдающих инвазией *O. felinus*, выявлено повышение содержания отдельных бактерий, участвующих в продукции КЦЖК и имеющих противовоспалительный потенциал (*Lachnospira*, *Ruminiclostridium*, *Eubacterium eligens*, *Faecalitalea*, *Barnesiella*) [62]. В экспериментальном исследовании показано, что хроническая стадия инвазии *O. felinus* ассоциирована с повышением уровня жирных кислот в сыворотке крови [63]. Инвазия другим видом трематоды, *O. viverrini*, у лабораторных животных вызывает микробиом-метаболические изменения, характеризующиеся увеличением численности *Methanobrevibacter*, *Akkermansia*, *Burkholderia*, *Paraburkholderia* в образцах стула и ассоциацией с уровнем некоторых аминокислот и липидов в образцах ткани печени, сыворотке крови и моче [64]. Однако исследований, направленных на оценку уровня кишечных метаболитов, в том числе КЦЖК, у пациентов с инвазией *O. felinus* не проводили.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный систематический обзор демонстрирует растущий интерес к изучению микробных метаболитов в контексте концепции «ось кишечник – легкие» и указывает на необходимость оценки не только таксономического состава, но и функциональной активности микробиоты кишечника. Результаты современных исследований показали, что ключевыми микробиотическими факторами, ассоциированными с БА, являются снижение разнообразия и метаболического потенциала кишечной микробиоты, преимущественно за счет уменьшения продукции КЦЖК, на фоне увеличения представленности отдельных условно-патогенных бактерий. В экспериментальных исследованиях представлены доказательства эффективности диеты с высоким содержанием клетчатки или перорального введения КЦЖК в ослаблении аллергического воспаления дыхательных путей и снижения риска развития БА. Однако клинических данных о потенциале такой диеты и КЦЖК в отношении контроля БА в настоящее время недостаточно.

Анализ результатов исследований показывает, что гельминты и кишечные бактерии могут взаимодействовать, способствуя иммунному гомеостазу за счет противовоспалительных метаболитов, таких как КЦЖК. Использование иммуномодулирующего потенциала гельминтов, избегая при этом побочных эффектов, связанных с инвазией, представляет собой потенциальный вариант управления БА. В настоящее время эффекты взаимодействия микробиоты и гельминтов в отношении контроля БА остаются в значительной степени неизвестными, и поэтому необходимы дальнейшие исследования для подтверждения данной гипотезы. Раскрытие роли микробиоты кишечника и ее метаболитов как факторов патогенетического влияния и модификации течения БА на фоне гельминтной инвазии представляет перспективу разработки новых превентивных и терапевтических стратегий контроля БА.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Reddel H.K., Bacharier L.B., Bateman E.D., Brightling C.E., Brusselle G.G., Buhl R. et al. Initiative for Asthma Strategy 2021: executive summary and rationale for key changes. *Eur. Respir. J.* 2022;59(1):2102730. DOI: 10.1183/13993003.02730-2021.
2. Müller-Rompa S.E.K., Markevych I., Hose A.J., Loss G., Wouters I.M., Genuneit J. et al. An approach to the asthma-protective farm effect by geocoding: Good farms and better farms. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2018;29(3):275–282. DOI: 10.1111/pai.12861.
3. Strachan D.P. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ.* 1989;299(6710):1259–1260. DOI: 10.1136/bmj.299.6710.1259.
4. Rook G.A.W., Lowry C.A., Raison C.L. Microbial «Old Friends», immunoregulation and stress resilience. *Evol. Med. Public Health.* 2013;2013(1):46–64. DOI: 10.1093/emph/eot004.
5. Haahtela T. A biodiversity hypothesis. *Allergy.* 2019;74(8):1445–1456. DOI: 10.1111/all.13763.
6. Zheng D., Liwinski T., Elinav E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell Res.* 2020;30(6):492–506. DOI: 10.1038/s41422-020-0332-7.
7. Zaiss M.M., Rapin A., Lebon L., Dubey L.K., Mosconi I., Sarter K. et al. The intestinal microbiota contributes to the ability of helminths to modulate allergic inflammation. *Immunity.* 2015;43(5):998–1010. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.09.012.
8. Brosschot T.P., Reynolds L.A. The impact of a helminth-modified microbiome on host immunity. *Mucosal. Immunol.* 2018;11(4):1039–1046. DOI: 10.1038/s41385-018-0008-5.
9. Marsland B.J., Trompette A., Gollwitzer E.S. The gut-lung axis in respiratory disease. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2015;12(2):S150–156. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201503-133AW.
10. Depner M., Taft D.H., Kirjavainen P.V., Kalanetra K.M., Karvonen A.M., Peschel S. et al. Maturation of the gut microbiome during the first year of life contributes to the protective farm effect on childhood asthma. *Nat. Med.* 2020;26(11):1766–1275. DOI: 10.1038/s41591-020-1095-x.

11. Barcik W., Boutin R.C.T., Sokolowska M., Finlay B.B. The role of lung and gut microbiota in the pathology of asthma. *Immunity*. 2020;52(2):241–255. DOI: 10.1016/j.immuni.2020.01.007.
12. Abrahamsson T.R., Jakobsson H.E., Andersson A.F., Björkstén B., Engstrand L., Jenmalm M.C. Low gut microbiota diversity in early infancy precedes asthma at school age. *Clinical & Experimental Allergy*. 2014;44(6):842–850. DOI: 10.1111/cea.12253.
13. Stokholm J., Blaser M.J., Thorsen J., Rasmussen M.A., Waage J., Vinding R.K. et al. Maturation of the gut microbiome and risk of asthma in childhood. *Nat. Commun.* 2018;9(1):141. DOI: 10.1038/s41467-017-02573-2.
14. Arrieta M.C., Stiemsma L.T., Dimitriu P.A., Thorson L., Russell S., Yurist-Doutsch S. et al. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. *Sci. Transl. Med.* 2015;7(307):307ra152. DOI: 10.1126/scitranslmed.aab2271.
15. Chiu C.Y., Cheng M.L., Chiang M.H., Kuo Y.L., Tsai M.H., Chiu C.C. et al. Gut microbial-derived butyrate is inversely associated with IgE responses to allergens in childhood asthma. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2019;30(7):689–697. DOI: 10.1111/pai.13096.
16. Fujimura K.E., Sitarik A.R., Havstad S., Lin D.L., Levan S., Fadrosch D. et al. Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation. *Nat. Med.* 2016;22(10):1187–1191. DOI: 10.1038/nm.4176.
17. Zou X.L., Wu J.J., Ye H.X., Feng D.Y., Meng P., Yang H.L. et al. Associations between gut microbiota and asthma endotypes: a cross-sectional study in South China based on patients with newly diagnosed asthma. *J. Asthma Allergy*. 2021;14:981–992. DOI: 10.2147/JAA.S320088.
18. Buendía E., Zakzuk J., San-Juan-Vergara H., Zurek E., Ajami N.J., Caraballo L. Gut microbiota components are associated with fixed airway obstruction in asthmatic patients living in the tropics. *Sci. Rep.* 2018;8(1):9582. DOI: 10.1038/s41598-018-27964-3.
19. Chang P.V., Hao L., Offermanns S., Medzhitov R. The microbial metabolite butyrate regulates intestinal macrophage function via histone deacetylase inhibition. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2014;111(6):2247–2252. DOI: 10.1073/pnas.1322269111.
20. Machiels K., Joossens M., Sabino J., De Preter V., Arijis I., Eeckhaut V. et al. A decrease of the butyrate-producing species *Roseburia hominis* and *Faecalibacterium prausnitzii* defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis. *Gut*. 2014;63(8):1275–1283. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-304833.
21. Просянных М.Ю., Маркова Ю.М., Ефимочкина Н.П., Куваева И.Б., Шевелева С.А. Микробиом кишечника: от эталона нормы к патологии. *Вопросы питания*. 2020;89(4):35–51. DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10040.
22. Takahashi K., Nishida A., Fujimoto T., Fujii M., Shioya M., Imaeda H. et al. Reduced abundance of butyrate-producing bacteria species in the fecal microbial community in Crohn's disease. *Digestion*. 2016;93(1):59–65. DOI: 10.1159/000441768.
23. Trompette A., Gollwitzer E.S., Yadava K., Sichelstiel A.K., Sprenger N., Ngom-Bru C. et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematoopoiesis. *Nat. Med.* 2014;20(2):159–166. DOI: 10.1038/nm.3444.
24. Cait A., Hughes M.R., Antignano F., Cait J., Dimitriu P.A., Maas K.R. et al. Microbiome-driven allergic lung inflammation is ameliorated by short-chain fatty acids. *Mucosal. Immunol.* 2018;11(3):785–795. DOI: 10.1038/mi.2017.75.
25. Roduit C., Frei R., Ferstl R., Loeliger S., Westermann P., Rhyner C. et al. High levels of butyrate and propionate in early life are associated with protection against atopy. *Allergy*. 2019;74(4):799–809. DOI: 10.1111/all.13660.
26. Thorburn A.N., McKenzie C.I., Shen S., Stanley D., Macia L., Mason L.J. et al. Evidence that asthma is a developmental origin disease influenced by maternal diet and bacterial metabolites. *Nat. Commun.* 2015;6(1):7320. DOI: 10.1038/ncomms8320.
27. Theiler A., Bärnthaler T., Platzer W., Richtig G., Peinhaupt M., Rittchen S. et al. Butyrate ameliorates allergic airway inflammation by limiting eosinophil trafficking and survival. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019 Sep;144(3):764–776. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.05.002.
28. Della Ragione F., Criniti V., Della Pietra V., Borriello A., Oliva A., Indaco S., Yamamoto T. et al. Genes modulated by histone acetylation as new effectors of butyrate activity. *FEBS Lett.* 2001;499(3):199–204. DOI: 10.1016/S0014-5793(01)02539-X.
29. Usami M., Kishimoto K., Ohata A., Miyoshi M., Aoyama M., Fueda Y. et al. Butyrate and trichostatin A attenuate nuclear factor κ B activation and tumor necrosis factor α secretion and increase prostaglandin E2 secretion in human peripheral blood mononuclear cells. *Nutrition Research*. 2008;28(5):321–328. DOI: 10.1016/j.nutres.2008.02.012.
30. Kanamori M., Nakatsukasa H., Okada M., Lu Q., Yoshimura A. Induced regulatory T cells: their development, stability, and applications. *Trends Immunol.* 2016;37(11):803–811. DOI: 10.1016/j.it.2016.08.012.
31. Yip W., Hughes M.R., Li Y., Cait A., Hirst M., Mohn W.W. et al. Butyrate shapes immune cell fate and function in allergic asthma. *Front. Immunol.* 2021;12:628453. DOI: 10.3389/fimmu.2021.628453.
32. Зольникова О.Ю., Поцхверашвили Н.Д., Кокина Н.И., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. Короткоцепочечные жирные кислоты кишечника у пациентов с бронхиальной астмой. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(2):53–59. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-2-53-59.
33. McLoughlin R., Berthon B.S., Rogers G.B., Baines K.J., Leong L.E.X., Gibson P.G. et al. Soluble fibre supplementation with and without a probiotic in adults with asthma: A 7-day randomised, double blind, three way cross-over trial. *EBioMedicine*. 2019;46:473–485. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.07.048.
34. Pugin B., Barcik W., Westermann P., Heider A., Wawrzyniak M., Hellings P. et al. A wide diversity of bacteria from the human gut produces and degrades biogenic amines. *Microb. Ecol. Health Dis.* 2017;28(1):1353881. DOI: 10.1080/16512235.2017.1353881.
35. Levan S.R., Stamnes K.A., Lin D.L., Panzer A.R., Fukui E., McCauley K. et al. Elevated faecal 12,13-diHOME concentration in neonates at high risk for asthma is produced by

- gut bacteria and impedes immune tolerance. *Nat. Microbiol.* 2019;4(11):1851–1861. DOI: 10.1038/s41564-019-0498-2.
36. Lee-Sarwar K.A., Kelly R.S., Lasky-Su J., Zeiger R.S., O'Connor G.T., Sandel M.T. et al. Integrative analysis of the intestinal metabolome of childhood asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019;144(2):442–454. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.02.032.
 37. Schjødt M.S., Gürdeniz G., Chawes B. The Metabolomics of Childhood Atopic Diseases: A Comprehensive Pathway-Specific Review. *Metabolites.* 2020;10(12):511. DOI: 10.3390/metabo10120511.
 38. Gonçalves J.P., Nobrega C.G.O., Nascimento W.R.C., Lorena V.M.B., Peixoto D.M., Costa V.M.A. et al. Cytokine production in allergic and *Trichuris trichiura*-infected children from an urban region of the Brazilian northeast. *Parasitol. Int.* 2020;74:101918. DOI: 10.1016/j.parint.2019.04.015.
 39. Medeiros M., Figueiredo J.P., Almeida M.C., Matos M.A., Araújo M.I., Cruz A.A. et al. *Schistosoma mansoni* infection is associated with a reduced course of asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003;111(5):947–951. DOI: 10.1067/mai.2003.1381.
 40. Leonardi-Bee J., Pritchard D., Britton J. Asthma and current intestinal parasite infection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006;174(5):514–523. DOI: 10.1164/rccm.200603-331OC.
 41. Hawlader M.D.H., Ma E., Noguchi E., Itoh M., Arifeen S.E., Persson L.Å. et al. *Ascaris lumbricoides* Infection as a risk factor for asthma and atopy in rural Bangladeshi children. *Trop. Med. Health.* 2014;42(2):77–85. DOI: 10.2149/tmh.2013-19.
 42. Hunninghake G.M., Soto-Quiros M.E., Avila L., Ly N.P., Liang C., Sylvia J.S. et al. Sensitization to *Ascaris lumbricoides* and severity of childhood asthma in Costa Rica. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007;119(3):654–661. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.12.609.
 43. Buendía E., Zakzuk J., Mercado D., Alvarez A., Caraballo L. The IgE response to *Ascaris* molecular components is associated with clinical indicators of asthma severity. *World Allergy Organ. J.* 2015;8(1):8. DOI: 10.1186/s40413-015-0058-z.
 44. Ferreira M.U., Rubinsky-Elefant G., de Castro T.G., Hoffmann E.H.E., da Silva-Nunes M., Cardoso M.A. et al. Bottle feeding and exposure to *Toxocara* as risk factors for wheezing illness among under-five Amazonian children: a population-based cross-sectional study. *J. Trop. Pediatr.* 2007;53(2):119–124. DOI: 10.1093/tropej/fml083.
 45. Bohnacker S., Troisi F., de Los Reyes Jiménez M., Esser-von Bieren J. What can parasites tell us about the pathogenesis and treatment of asthma and allergic diseases. *Front. Immunol.* 2020;11:2106. DOI: 10.3389/fimmu.2020.02106.
 46. Feary J., Britton J., Leonardi-Bee J. Atopy and current intestinal parasite infection: a systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2011;66(4):569–578. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2010.02512.x.
 47. Fedorova O.S., Janse J.J., Ogorodova L.M., Fedotova M.M., Achterberg R.A., Verweij J.J. et al. *Opisthorchis felinus* negatively associates with skin test reactivity in Russia-EuroPrevall-International Cooperation study. *Allergy.* 2017;72(7):1096–1104. DOI: 10.1111/all.13120.
 48. Van den Biggelaar A.H., van Ree R., Rodrigues L.C., Lell B., Deelder A.M., Kremsner P.G. et al. Decreased atopy in children infected with *Schistosoma haematobium*: a role for parasite-induced interleukin-10. *Lancet.* 2000;356(9243):1723–1727. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)03206-2.
 49. Araujo M.I., Lopes A.A., Medeiros M., Cruz A.A., Sousa-Atta L., Solé D. et al. Inverse association between skin response to aeroallergens and *Schistosoma mansoni* infection. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2000;123(2):145–148. DOI: 10.1159/000024433.
 50. Feary J.R., Venn A.J., Mortimer K., Brown A.P., Hooi D., Falcone F.H. et al. Experimental hookworm infection: a randomized placebo-controlled trial in asthma. *Clin. Exp. Allergy.* 2010;40(2):299–306. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2009.03433.x.
 51. Ponte E.V., Rasella D., Souza-Machado C., Stelmach R., Barreto M.L., Cruz A.A. Reduced asthma morbidity in endemic areas for helminth infections: a longitudinal ecological study in Brazil. *J. Asthma.* 2014;51(10):1022–1027. DOI: 10.3109/02770903.2014.936454.
 52. Araujo M.I.A.S., Hoppe B., Medeiros M. Jr., Alcântara L., Almeida M.C., Schrieffer A. et al. Impaired T helper 2 response to aeroallergen in helminth-infected patients with asthma. *The Journal of Infectious Diseases.* 2004;190(10):1797–1803. DOI: 10.1086/425017.
 53. Огородова Л.М., Фрейдин М.Б., Сазонов А.Э., Фёдорова О.С., Деев И.А., Кремер Е.Э. Влияние инвазии *Opisthorchis felinus* на иммунный ответ при бронхиальной астме. *Бюллетень сибирской медицины.* 2010;9(3):85–90. DOI: 10.20538/1682-0363-2010-3-85-90.
 54. Wammes L.J., Hamid F., Wiria A.E., May L., Kaiser M.M.M., Prasetyani-Gieseler M.A. et al. Community deworming alleviates geohelminth-induced immune hyporesponsiveness. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2016;113(44):12526–12531. DOI: 10.1073/pnas.1604570113.
 55. Cooper P.J., Moncayo A.L., Guadalupe I., Benitez S., Vaca M., Chico M. et al. Repeated treatments with albendazole enhance Th2 responses to *Ascaris Lumbricoides*, but not to aeroallergens, in children from rural communities in the Tropics. *J. Infect. Dis.* 2008;198(8):1237–1242. DOI: 10.1086/591945.
 56. Kreisinger J., Bastien G., Haufler H.C., Marchesi J., Perkins S.E. Interactions between multiple helminths and the gut microbiota in wild rodents. *Philos. Trans. R Soc. Lond. B Biol. Sci.* 2015;370(1675):20140295. DOI: 10.1098/rstb.2014.0295.
 57. Kupritz J., Angelova A., Nutman T.B., Gazzinelli-Guimaraes P.H. Helminth-Induced Human Gastrointestinal Dysbiosis: a Systematic Review and Meta-Analysis Reveals Insights into Altered Taxon Diversity and Microbial Gradient Collapse. *mBio.* 2021;12(6):e02890–21. DOI: 10.1128/mBio.02890-21.
 58. Su C.W., Chen C.Y., Jiao L., Long S.R., Mao T., Ji Q. et al. Helminth-induced and Th2-dependent alterations of the gut microbiota attenuate obesity caused by high-fat diet. *Cell Mol. Gastroenterol. Hepatol.* 2020;10(4):763–778. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2020.06.010.
 59. Shute A., Callejas B.E., Li S., Wang A., Jayme T.S., Ohland C. et al. Cooperation between host immunity and the gut bacteria is essential for helminth-evoked suppression of colitis. *Microbiome.* 2021;9(1):186. DOI: 10.1186/s40168-021-01146-2.

60. Jenkins T.P., Formenti F., Castro C., Piubelli C., Perandin F., Buonfrate D. et al. A comprehensive analysis of the faecal microbiome and metabolome of *Strongyloides stercoralis* infected volunteers from a non-endemic area. *Sci. Rep.* 2018;8(1):15651. DOI: 10.1038/s41598-018-33937-3.
61. Nguyen H.T., Hongsrirach N., Intuyod K., Pinlaor P., Yingklang M., Chaidee A. et al. Investigation of gut microbiota and short-chain fatty acids in *Strongyloides stercoralis*-infected patients in a rural community. *Biosci. Microbiota Food Health.* 2022;41(3):121–129. DOI: 10.12938/bmfh.2021-054.
62. Sokolova T.S., Petrov V.A., Saltykova I.V., Dorofeeva Y.B., Tyakht A.V., Ogorodova L.M. et al. The impact of *Opisthorchis felinus* infection and praziquantel treatment on the intestinal microbiota in children. *Acta Tropica.* 2021;217:105835. DOI: 10.1016/j.actatropica.2021.105835.
63. Kokova D., Verhoeven A., Perina E.A., Ivanov V.V., Heijink M., Yazdanbakhsh M. et al. Metabolic homeostasis in chronic helminth infection is sustained by organ-specific metabolic rewiring. *ACS Infect. Dis.* 2021;7(4):906–916. DOI: 10.1021/acsinfectdis.1c00026.
64. Haonon O., Liu Z., Dangtakot R., Intuyod K., Pinlaor P., Puapairoj A. et al. *Opisthorchis viverrini* infection induces metabolic and fecal microbial disturbances in association with liver and kidney pathologies in hamsters. *J. Proteome Res.* 2021;20(8):3940–3951. DOI: 10.1021/acs.jproteome.1c00246.

Информация об авторах

Соколова Татьяна Сергеевна – канд. мед. наук, доцент, кафедра факультетской педиатрии с курсом детских болезней, СибГМУ, г. Томск, sokolova.ts@ssmu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1085-0733>

Мальчук Виктория Николаевна – аспирант, кафедра факультетской педиатрии с курсом детских болезней, СибГМУ, г. Томск, malchuk.viktoria@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0083-3398>

Зайцева Анастасия Денисовна – студент, 4-й курс, педиатрический факультет, СибГМУ, г. Томск, anastasiazaytseva022@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6837-324X>

Федорова Ольга Сергеевна – д-р мед. наук, зав. кафедрой факультетской педиатрии с курсом детских болезней, СибГМУ, г. Томск, olga.sergeevna.fedorova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7130-9609>

Карпова Мария Ростиславовна, д-р мед. наук, заведующий кафедрой микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-7109-9955.e-mail: karpova.mr@ssmu.ru.

(✉) **Соколова Татьяна Сергеевна**, sokolova.ts@ssmu.ru

Поступила в редакцию 16.02.2023;
одобрена после рецензирования 10.03.2023;
принята к печати 23.03.2023.

УДК 616.127-005.8-039.35-089.472.5.032.13
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-3-159-164>



Клинический случай стентирования маммарного шунта у пациента с повторным инфарктом миокарда передней стенки левого желудочка

Захарьян Е.А.¹, Шатов Д.В.¹, Григорьев П.Е.², Радковская М.С.¹

¹ Крымский федеральный университет (КФУ) им. В.И. Вернадского, Медицинская академия им. С.И. Георгиевского

Россия, 295006, Республика Крым, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7

² Севастопольский государственный университет (СевГУ)

Россия, 299053, г. Севастополь, ул. Университетская, 22

РЕЗЮМЕ

Коронарное шунтирование является наиболее предпочтительным методом реваскуляризации миокарда при многососудистом поражении и наличии тяжелых прогрессирующих форм заболевания. Материалом выбора для коронарного шунтирования передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии является внутренняя грудная артерия. Однако даже при использовании шунта из внутренней грудной артерии, следует помнить о его возможной дисфункции, что диктует необходимость постоянной настороженности у данной категории пациентов. Эндоваскулярные вмешательства на коронарных артериях позволяют эффективно и безопасно, сводя к минимуму существующие риски, провести реваскуляризацию окклюзированного шунта, обеспечивая улучшение как качества жизни больных, так и последующую их выживаемость. В статье рассмотрен клинический случай развития повторного инфаркта миокарда передней стенки левого желудочка в связи с окклюзией маммарного шунта к передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии.

Ключевые слова: коронарное шунтирование, реваскуляризация, внутренняя грудная артерия, стентирование, инфаркт миокарда

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии источника финансирования.

Для цитирования: Захарьян Е.А., Шатов Д.В., Григорьев П.Е., Радковская М.С. Клинический случай стентирования маммарного шунта у пациента с повторным инфарктом миокарда передней стенки левого желудочка. *Бюллетень сибирской медицины*. 2023;22(3):159–164. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-3-159-164>.

A clinical case of myocardial infarction after coronary artery bypass grafting using the internal mammary artery

Zakharyan E.A.¹, Shatov D.V.¹, Grigoriev P.E.², Radkovskaya M.S.¹

¹ V.I. Vernadsky Crimean Federal University (CFU), Medical Academy named after S.I. Georgievsky, 5/7, Lenina Av., Simferopol, Republic of Crimea, 295006, Russian Federation

² Sevastopol State University

33, Universitetskaya Str., Sevastopol, 299053, Russian Federation

✉ Шатов Дмитрий Викторович, dmitrii_shatov@mail.ru

ABSTRACT

Coronary artery bypass grafting (CABG) is the most preferred method of myocardial revascularization in multivessel coronary artery disease and severe progressive forms of the disease. The material of choice for CABG of the left anterior descending artery (LADA) is the internal mammary artery (IMA). However, even when using IMA as a conduit for CABG, one should be aware of a possibility of graft failure, which indicates a need for constant vigilance in this category of patients. Endovascular interventions on coronary arteries make it possible to efficiently and safely revascularize an occluded bypass graft, minimizing existing risks and improving both the quality of life of patients and their subsequent survival. The article considers a clinical case of the development of recurrent anterior myocardial infarction in the patient due to occlusion of the mammary graft to the LADA.

Keywords: coronary artery bypass grafting, revascularization, internal mammary artery, stenting, myocardial infarction

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: Zakharyan E.A., Shatov D.V., Grigoriev P.E., Radkovskaya M.S. A clinical case of myocardial infarction after coronary artery bypass grafting using the internal mammary artery. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2023;22(3):159–164. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-3-159-164>.

ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения, заболевания сердечно-сосудистой системы являются ведущей причиной смертности в мире, среди которых ишемическая болезнь сердца (ИБС) неизменно занимает лидирующие позиции [1]. Коронарное шунтирование (КШ) является предпочтительным методом реваскуляризации при наличии тяжелых прогрессирующих форм заболевания, многососудистом поражении миокарда с учетом согласия пациента и анатомических особенностей локализации поражения [2].

Метаанализ эффективности КШ и чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в условиях ишемической сердечной недостаточности с участием 54 173 пациентов (КШ ($n = 29\,075$) и транслюминальная баллонная ангиопластика ($n = 25\,098$)) за период 2002–2019 гг. показали лучшие отдаленные результаты после «больших» оперативных вмешательств. Риск летального исхода, инфаркта миокарда и повторной реваскуляризации был ниже в группе с КШ, чем в группе пациентов после ЧКВ, при отсутствии статистически значимой разницы в возникновении инсульта [3].

Внутренняя грудная артерия (ВГА) в настоящее время является кондуитом «первого порядка» для шунтирования передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии (ПМЖВ ЛКА). В исследовании F.D. Loor и соавт. изучались перспективы использования шунтов из ВГА на основании 10-летней выживаемости и сердечных событий, в результате чего маммарокоронарное шунтирование (МКШ) ПМЖВ

ЛКА определено как золотой стандарт коронарной реваскуляризации [4]. Несмотря на высокую клиническую эффективность КШ, существует группа пациентов с рецидивом клинических проявлений ИБС после операции, в том числе и при использовании ВГА.

В исследовании Б.Д. Морчадзе и соавт. проанализированы результаты повторных операций реваскуляризации у 92 больных ИБС. Основными причинами возврата стенокардии в общей группе были: дисфункция шунта (77%) и прогрессирование атеросклероза в нативных коронарных артериях (КА) (23%) [5]. По данным литературы, основными причинами развития дисфункции маммарного шунта являются тромбоз, прогрессирование атеросклероза, разрыв шунта, а также его сдавление опухолью, искусственным водителем ритма, посттравматической гематомой [6–10].

В настоящем сообщении описывается случай развития повторного инфаркта миокарда передней стенки левого желудочка (ЛЖ) в связи с окклюзией маммарного шунта к ПМЖВ ЛКА.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Больной Г., 60 лет, поступил в Региональный сосудистый центр по лечению больных острым коронарным синдромом с жалобами на интенсивные «пекущие» боли за грудиной с иррадиацией в левую половину грудной клетки, левую руку, межлопаточную область, резкую слабость, холодный пот. Считает себя больным в течение 11 лет, когда после перенесенного инфаркта миокарда передней стенки ЛЖ было выполнено АКШ правой коронарной арте-

рией (ПКА), а также МКШ ПМЖВ ЛКА с пликацией аневризмы ЛЖ. В течение длительного времени отмечает артериальную гипертензию (максимальные цифры артериального давления 180/100 мм рт. ст.). Предшествующие оперативные вмешательства: аппендэктомия – 2006 г., холецистэктомия – 2017 г. Объективно: общее состояние средней степени тяжести, сознание ясное. Тоны сердца глухие. Ритм сердца правильный с частотой 56 в минуту. Шумы не выслушиваются. Артериальное давление на обе

их руках 160/90 мм рт. ст. Дыхание везикулярное с частотой 18 в минуту, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный.

При электрокардиографии (Эхо-КГ): ритм синусовый, брадикардия, электрическая ось сердца резко отклонена влево. Блокада передне-верхней ветви левой ножки пучка Гиса. Признаки переднего инфаркта миокарда с элевацией ST (рис. 1). Результат экспресс-теста для качественного определения тропонина I в цельной крови положительный.

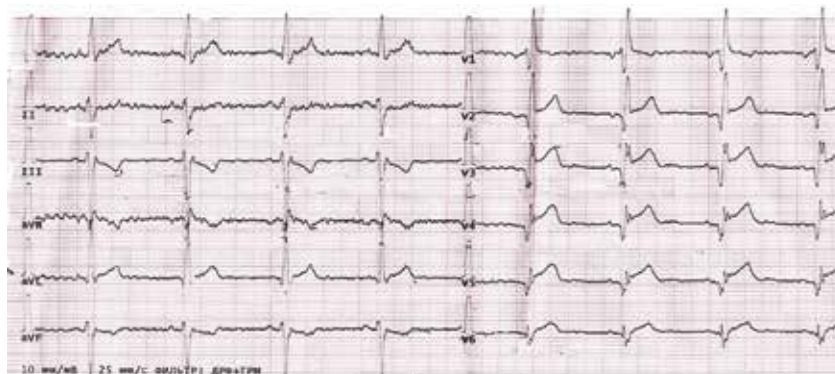


Рис. 1. Электрокардиограмма перед ангиографией КА. Здесь и на рис. 2, 3: скорость 25 мм/с, вольтаж 10 мм/мВ

По данным Эхо-КГ: полости сердца не расширены, легочная артерия не изменена, аорта, створки аортального и митрального клапанов уплотнены, открытие створок достаточное. Умеренная concentрическая гипертрофия миокарда ЛЖ. Перегородки представляются непрерывными. Гипокинез передних сегментов ЛЖ. Глобальная сократительная способность миокарда умеренно снижена (фракция выброса ЛЖ 40%). Диастолическая дисфункция миокарда ЛЖ по типу нарушения релаксации. На момент исследования отмечается сепарация листков перикарда по контуру ЛЖ – 5 мм.

Пациенту выполнена коронарошунтография. Обнаружен атеросклероз и кальциноз КА. Стеноз устья ПМЖВ ЛКА 98%. Хроническая окклюзия проксимальной трети ПМЖВ ЛКА. Неровности

контуров средней трети огибающей ветви ЛКА. Стеноз проксимальной трети ПКА 70%. Хроническая окклюзия дистальной трети ПКА. Шунт к ПКА функционирует. Окклюзия проксимальной трети шунта к ПМЖВ ЛКА. В зоне окклюзии выполнены реканализация и предилатация баллонами: $1,0 \times 15$ мм и $2,5 \times 15$ мм, давление 6–8 атм на оба соответственно. В зону предилатации заведен и установлен стент Biomatrix Flex $3,0 \times 24$ мм, давление 14 атм. Контрольное исследование: стент расправлен полностью, окклюзия шунта к ПМЖВ устранена, сосуд проходим на всем протяжении, шунт функционирует, кровоток TIMI 3.

Ранний послеоперационный период без осложнений. При Эхо-КТ отмечалась положительная динамика (рис. 2, 3). Выписан спустя 9 сут с улучшением.



Рис. 2. Электрокардиограмма через 17 ч после ЧКВ

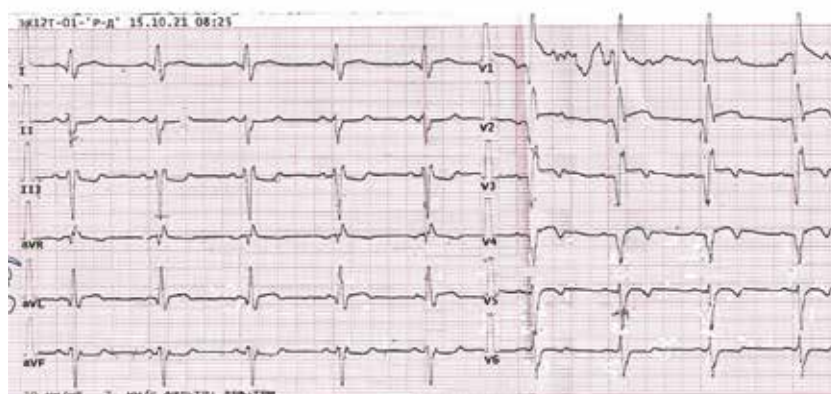


Рис. 3. Электрокардиограмма через 1 нед после ЧКВ

ОБСУЖДЕНИЕ

В приведенном случае причиной острой недостаточности маммарного шунта к ПМЖВ ЛКА явилась острая тромботическая окклюзия, приведшая к повторному инфаркту миокарда передней стенки ЛЖ. Методом выбора реваскуляризации в подобных случаях является ЧКВ. Однако проведение ЧКВ МКШ имеет дополнительные риски по сравнению с его выполнением в нативном коронарном русле: вследствие извитого хода МКШ во время процедуры имеется риск непреднамеренной его перфорации или диссекции с развитием катастрофических событий [6–8, 11]. Проведение повторной открытой реваскуляризации показано в случае ранней недостаточности шунта (свежий анастомоз, сложная анатомия или извилистый ход шунта, а также выполнение рестернотомии по некоронарным причинам) [12]. При этом острое начало, возраст, наличие сахарного диабета, низкая фракция выброса ЛЖ и развитие инфаркта миокарда являются факторами риска неблагоприятного исхода у данной категории пациентов [13].

На сегодняшний день использование ВГА в качестве шунта остается методом выбора при шунтировании ПМЖВ ЛКА вследствие ее большей «долговечности», анатомической близости артерии к сердцу, меньшего в дальнейшем утолщения интимы, а также более высокого качества жизни после оперативного вмешательства в сравнении с использованием таких трансплантатов, как лучевая или желудочно-сальниковая артерии, большая подкожная вена [14, 15]. Различия в периоперационном состоянии трансплантатов и долгосрочной проходимости могут быть обусловлены их характеристиками, в частности, разнородностью тканей при использовании большой подкожной вены. Однако и артериальные трансплантаты могут быть неоднородны: так, внутренняя грудная артерия имеет усиленную эндоте-

лиальную функцию, вырабатывает больше оксида азота и других релаксирующих факторов, в то время как трансплантаты лучевой и желудочно-сальниковой артерии более склонны к спазмам [16].

В исследовании D.P. Taggart отмечена редкость атеросклеротического поражения трансплантата ВГА. Обнаружено, что проходимость ВГА составляет около 90–95% через 10–15 лет после КШ, в то время как поражение подкожной вены происходит примерно в 50% случаев через 5–10 лет с выраженным формированием атеромы [17]. Однако даже при использовании ВГА следует помнить о возможности окклюзирования шунта, что диктует необходимость постоянной настороженности у всех пациентов, перенесших подобные реваскуляризирующие оперативные вмешательства. Проведение повторного оперативного вмешательства, как правило, ассоциировано с большим операционным риском, особенно у ослабленных, декомпенсированных больных, а также при наличии сопутствующих заболеваний. Эндоваскулярные вмешательства позволяют эффективно и безопасно, сводя к минимуму существующие риски, провести реваскуляризацию окклюзированного шунта, обеспечивая улучшение как качества жизни больных, так и последующей выживаемости.

Повторная эндоваскулярная реваскуляризация безопасна и эффективна даже при наличии факторов неблагоприятного прогноза (пожилой возраст, манифестирующий сахарный диабет 2-го типа, хроническая сердечная недостаточность). В отдаленные сроки после вмешательства (через 3 года) сохраняется высокая антиишемическая эффективность, что обеспечивает регресс ремоделирования миокарда ЛЖ и улучшение показателей внутрисердечной гемодинамики [18].

Данная стратегия отражена в рекомендациях ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда (2018 г.), где показаны для проведения повторной реваскуля-

ризации у пациентов с окклюзией шунта являются: обширная ишемия миокарда, тяжелая клиническая симптоматика, не поддающаяся консервативной терапии. Отмечается, что повторное КШ связано с более высокими рисками интраоперационной смертности, вследствие чего ЧКВ является методом выбора. Внутренняя грудная артерия является предпочтительным сосудом для повторного КШ в случае, если до этого он не использовался [19].

Таким образом, в отдаленные сроки после проведения хирургического вмешательства остается риск прогрессирования атеросклероза как в нативных артериях, так и в шунтах, что определяет необходимость тщательного контроля за состоянием пациента после КШ на амбулаторном этапе. Применение ЧКВ у пациентов после ранее выполненного КШ является методом выбора.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- World Health Organization (WHO). World Health Organization; 2022. Cardiovascular diseases (CVDs) 11 June 2021. URL: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) (cited 2022 Sept. 24).
- Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 clinical practice guidelines for stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4076. DOI: 10.15829/29/1560-4071-2020-4076.
- Sá M.P.B.O., Perazzo Á.M., Saragiotto F.A.S., Cavalcanti L.R.P., Almeida A.C.E. Neto Campos J.C.S. et al. Coronary Artery Bypass Graft Surgery Improves Survival Without Increasing the Risk of Stroke in Patients with Ischemic Heart Failure in Comparison to Percutaneous Coronary Intervention: A Meta-Analysis With 54,173 Patients. *Braz. J. Cardiovasc. Surg.* 2019Aug.27;34(4):396–405. DOI: 10.21470/1678-9741-2019-0170.
- Loop F.D., Lytle B.W., Cosgrove D.M., Stewart R.W., Goormastic M., Williams G.W. et al. Influence of the internal-mammary-artery graft on 10-year survival and other cardiac events. *N. Engl. J. Med.* 1986Jan.2;314(1):1–6. DOI: 10.1056/NEJM198601023140101.
- Морчадзе Б.Д., Бокерия Л.А., Сигаев И.Ю., Старостин М.В., Ярбеков Р.Р., Ярахмедов Т.Ф. и др. Повторные операции реваскуляризации миокарда у больных ИБС с рецидивом стенокардии после операций АКШ. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания*. 2013;14(s6):54.
- Xenogiannis I., Vemmou E., Nikolakopoulos I., Brilakis E.S. Challenges associated with treatment of left internal mammary artery graft thrombosis. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2020;95(1): E17–E20. DOI: 10.1002/ccd.28322.
- Shana T., Sudhir R. Successful percutaneous treatment of a catastrophic left internal mammary artery graft avulsion occurring 4 weeks post-coronary artery bypass grafting surgery: a case report. *European Heart Journal*. 2021;5(2):1–5. DOI: 10.1093/ehjcr/ytac524.
- Tahir H., Livesay J., Baljapally R., Hirst C.S. Successful rescue intervention of internal mammary artery anastomotic site acute graft failure with direct new generation covered stenting. *Journal of Medical Cases*. 2021;12(7):271–274. DOI: 10.14740/jmc3695.
- Mian M., Taylor D., Lo S., Leung M. Non-ST elevation myocardial infarction and ischaemic cardiomyopathy due to extrinsic tumour compression of left internal mammary artery graft-obtuse marginal with fibrosis due to chest wall radiation: A case report. *European Heart Journal*. 2022;6(4):1–5. DOI: 10.1093/ehjcr/ytac139.
- Uslu B., Nielsen M., Schmidt H., Hansen M., Nielsen M.D. Fatal left cardiac failure caused by external compression of left internal mammary artery graft in an accident: A case report. *Cases Journal*. 2009;2:8067. DOI: 10.4076/1757-1626-2-8067.
- Азаров А.В., Семитко С.П., Камолов И.Х., Гюльмисарян К.В., Иоселиани Д.Г. Окклюзирующая диссекция маммарно-коронарного шунта (левая внутренняя грудная артерия) к передней межжелудочковой ветви при стентировании зоны дистального анастомоза шунта. *Эндоваскулярная хирургия*. 2020;7(1):21–25.
- Núñez-Gil I.J., Alfonso E., Salinas P., Nombela-Franco L., Ramakrishna H., Jimenez-Quevedo P. et al. Internal mammary artery graft failure: Clinical features, management, and long-term outcomes. *Indian Heart Journal*. 2018;70(3):329–337. DOI: 10.1016/j.ihj.2018.08.016.
- Uygun B., Celik O., Demir A.R., Demirci G., Iyigun T., Sahin A. et al. Predictors of long-term mortality in acute ST-elevation myocardial infarction patients undergoing emergent coronary artery bypass graft surgery. *Türk Kardiyoloji Dernegi Arsivi – Archives of the Turkish Society of Cardiology*. 2021;49(3):191–197. DOI: 10.5543/tkda.2021.79059.
- Bachar B.J., Manna B. Coronary artery bypass graft. 2022Aug.8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2022.
- Otsuka F., Yahagi K., Sakakura K., Virmani R. Why is the mammary artery so special and what protects it from atherosclerosis? *Ann. Cardiothorac. Surg.* 2013;2(4):519–526. DOI: 10.3978/j.issn.2225-319X.2013.07.06.
- He G.W. Arterial grafts: clinical classification and pharmacological management. *Ann. Cardiothorac. Surg.* 2013;2(4):507–518. DOI: 10.3978/j.issn.2225-319X.2013.07.12.
- Taggart D.P. Current status of arterial grafts for coronary artery bypass grafting. *Ann. Cardiothorac. Surg.* 2013;2(4):427–430. DOI: 10.3978/j.issn.2225-319X.2013.07.21.
- Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Крылов А.Л., Веснина Ж.В. Эффективность стентирования у больных с рецидивом стенокардии после коронарного шунтирования. Результаты 3-летнего проспективного наблюдения. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2011;26(2):28–35.
- Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U. et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur. Heart J.* 2019Jan.7;40(2):87–165. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy394.

Информация об авторах

Захарьян Елена Аркадьевна – канд. мед. наук, доцент, кафедра внутренней медицины № 1, Медицинская академия им. С.И. Георгиевского, КФУ им. В.И. Вернадского, г. Симферополь, locren@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7384-9705>

Шатов Дмитрий Викторович – канд. мед. наук, доцент, кафедра общей хирургии, анестезиологии-реаниматологии и скорой медицинской помощи, Медицинская академия им. С.И. Георгиевского, КФУ им. В.И. Вернадского, г. Симферополь, dmitrii_shatov@mail.ru <https://orcid.org/0000-0003-2248-5400>

Григорьев Павел Евгеньевич – д-р биол. наук, доцент, профессор кафедры «Психология», Гуманитарно-педагогический институт, СевГУ, г. Севастополь, mhnty@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7390-9109>

Радковская Марина Сергеевна – студентка, Медицинская академия им. С.И. Георгиевского, КФУ им. В.И. Вернадского, г. Симферополь, mari_feod@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0053-7575>

(✉) **Шатов Дмитрий Викторович**, dmitrii_shatov@mail.ru

Поступила в редакцию 17.01.20223
одобрена после рецензирования 30.01.2023;
принята к публикации 16.02.2023

Применение многоцветной проточной цитометрии в жидкостной биопсии рака молочной железы

Кайгородова Е.В.^{1,2}, Грищенко М.Ю.^{2,3}

¹ Научно-исследовательский институт (НИИ) онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук
Россия, 634050, г. Томск, пер. Кооперативный, 5

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

³ Томский областной онкологический диспансер (ТООД)
Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 115

РЕЗЮМЕ

В результате проведения клинического исследования NCT04817501 «Фенотипический спектр циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК) при опухолях женской репродуктивной системы» разработан способ дооперационного прогнозирования риска рецидива у больных раком эндометрия T1 стадии (патент № 2762493 от 21.12.2021).

Представлен клинический пример применения многоцветной проточной цитометрии в жидкостной биопсии рака молочной железы (РМЖ). В крови больной РМЖ T2N0M0 IIa стадии до начала лечения были выявлены ЦОК. Методом многоцветной проточной цитометрии исследованы различные фенотипы ЦОК и определены маркеры Her2/neu и Ki-67. В биопсийном и операционном материале ткани РМЖ методом иммуногистохимии были также исследованы данные маркеры. В результате показано, что молекулярный профиль ЦОК в крови, взятой до процедуры тонкоигольной биопсии, совпадал с молекулярным профилем опухолевых клеток ткани РМЖ. Кроме этого, рассчитанный риск развития опухолевой прогрессии до биопсии спрогнозировал возникновение рецидива у данной пациентки за 20 мес до его появления. Полученные результаты показывают практическую пользу многоцветной проточной цитометрии в жидкостной биопсии онкологических заболеваний. Возможность оценки ЦОК по различным молекулярным параметрам может быть полезной для диагностики, прогноза, мониторинга и определения стратегии лечения больных раком.

Ключевые слова: жидкостная биопсия, рак молочной железы, многоцветная проточная цитометрия, Her2/neu, Ki-67, циркулирующие опухолевые клетки

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

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Президента РФ МД-2017.2020.7.

Для цитирования: Кайгородова Е.В., Грищенко М.Ю. Применение многоцветной проточной цитометрии в жидкостной биопсии рака молочной железы. *Бюллетень сибирской медицины*. 2023;22(3):165–170. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-3-165-170>.

Application of multicolor flow cytometry in liquid biopsy of breast cancer

Kaigorodova E.V.^{1,2}, Grishchenko M.Yu.^{2,3}

¹ Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMC) of the Russian Academy of Sciences 5, Kooperativny Str., Tomsk, 634050, Russian Federation

² Siberian State Medical University 2, Moscow Trakt, Tomsk, 634055, Russian Federation

³ Tomsk Regional Cancer Dispensary 115, Lenina Av., Tomsk, 634050, Russian Federation

ABSTRACT

As a result of the clinical study NCT04817501 “Phenotypic characterization of circulating tumor cells (CTCs) in tumors of the female reproductive system”, we developed a method for preoperative prediction of a recurrence risk in patients with stage T1 endometrial cancer (Patent No. 2762493 of 21.12.2021).

The article presents a clinical case of the use of multicolor flow cytometry in liquid biopsy of breast cancer (BC). CTCs were detected in the blood of a patient with T2N0M0 BC, stage IIA before the initiation of treatment. Using multicolor flow cytometry, various CTC phenotypes were studied and the Her2/neu and ki-67 markers were determined. These markers were also studied in the biopsy and surgical material of the BC tissue using immunohistochemistry. As a result of the study, it was shown that the molecular profile of CTCs in the blood taken before fine needle aspiration biopsy coincided with that of cancer cells in the BC tissue. In addition, the calculated risk of tumor progression before biopsy predicted recurrence of cancer in this patient 20 months before its occurrence. The obtained results show the practical utility of multicolor flow cytometry in liquid biopsy of cancers. The ability to evaluate CTCs by various molecular parameters can be useful for diagnosing, predicting, monitoring, and determining treatment strategies for cancer patients.

Keywords: liquid biopsy, breast cancer, multicolor flow cytometry, Her2/neu, ki-67, circulating tumor cells

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 grant awarded by the President of the Russian Federation MD-2017.2020.7.

For citation: Kaigorodova E.V., Grishchenko M.Yu. Application of multicolor flow cytometry in liquid biopsy of breast cancer. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2023;22(3):165–170. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-3-165-170>.

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующее место по заболеваемости и входит в пятерку самых смертельных злокачественных опухолей в мире и в России [1]. Общеизвестный факт, что одной из причин неудач в лечении РМЖ является рецидив данного заболевания, а также развитие гематогенных метастазов.

В процессах рецидивирования и метастазирования участвуют циркулирующие опухолевые клетки (ЦОК). Известно, что популяция ЦОК гетерогенна [2–5]. Наличие ЦОК не всегда сопровождается формированием метастазов, по всей видимости, потому, что не все опухолевые клетки, попавшие в циркуляцию, обладают достаточными для формирования метастаза свойствами [2, 6]. Показано, что даже локализованные опухоли без клинически видимых

метастазов являются источниками ЦОК [3, 7, 8]. Подсчитано, что от одного грамма опухолевой ткани в день отделяется $3,2 \times 10^6$ опухолевых клеток, но большинство из них быстро переходят к апоптозу из-за потери адгезии к внеклеточному матриксу, гемодинамических сдвиговых сил или атаки со стороны иммунной системы [9, 10].

Жидкостная биопсия была введена в качестве новой диагностической концепции в 2010 г. для анализа ЦОК в крови онкологических больных и теперь расширена до анализа циркулирующих факторов, производных опухоли, в частности циркулирующие опухолевые ДНК (ctDNA), а также внеклеточные везикулы (EVs), микроРНК, мРНК, длинная некодирующая РНК, циркулирующие внеклеточные белки и измененные опухолью тромбоциты (TEPs) [11–25].

В Томском НИМЦ совместно с Томским областным онкологическим диспансером проводится кли-

ническое исследование NCT04817501 «Фенотипический спектр циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК) при опухолях женской репродуктивной системы», в результате которого был разработан способ дооперационного прогнозирования риска рецидива у больных раком эндометрия T1 стадии (патент № 2762493 от 21.12.2021). В основу прогностической модели легли данные многоцветной проточной цитометрии о количестве различных популяций ЦОК, включая стволовые ЦОК, ЦОК с признаком EMT (epithelial-mesenchymal transition) и атипичные/гибридные популяции клеток.

Цель данного исследования – показать практическое применение многоцветной проточной цитометрии и пользу разработанной прогностической модели в диагностике и прогнозе рака молочной железы.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Больная П., 48 лет, в марте 2021 г. обратилась к онкологу с жалобами на новообразование в левой молочной железе (ЛМЖ). При осмотре маммологом молочные железы были симметричны, соски и ореолы без особенностей, наблюдались обильные серозные выделения из соска, пальпаторно в верхнем внутреннем квадранте левой молочной железы определялась опухоль 4 см. Симптом площадки был отрицательным. Регионарные лимфоузлы не увеличены. Пациентка была направлена на маммографию,

остеосцинтиграфию, компьютерную томографию органов грудной клетки. Кроме этого, у пациентки была взята венозная кровь на предмет исследования наличия и молекулярного профиля ЦОК методом многоцветной проточной цитометрии.

В результате исследования при использовании меченных различными флуорохромами моноклональных антител к CD45, Epcam, CK, nuc16, CD44, CD24, CD133, Ncadherin, Her2/neu, Ki67 и ядерного красителя живых клеток NucBlu Live cell stain ready probes reagent были выявлены различные популяции ЦОК. Жидкостная биопсия показала, что 72% ЦОК были положительны по маркеру Her2/neu и 35% были позитивны по Ki-67 (рис. 1).

Кроме этого, в крови у данной пациентки были выявлены атипичные/гибридные Epcam+CD45+ клетки в концентрации 19,3 клеток/мкл. Нами был рассчитан риск опухолевой прогрессии по модели, предложенной в патенте № 2762493, на основе данных о количестве различных популяций ЦОК (количество Epcam+CD45-клеток, ЦОК с фенотипом Epcam+CD45-CD44-CD24-Ncadherin+, количество стволовых ЦОК без экспрессии Epcam на мембране с фенотипом Epcam(m)-CD45-CD44+CD24- (клеток/мл), количество атипичных/гибридных форм ЦОК с фенотипом Epcam+CD45+ (клеток/мл)). Вероятность риска развития рецидива у данной пациентки составила 75%.

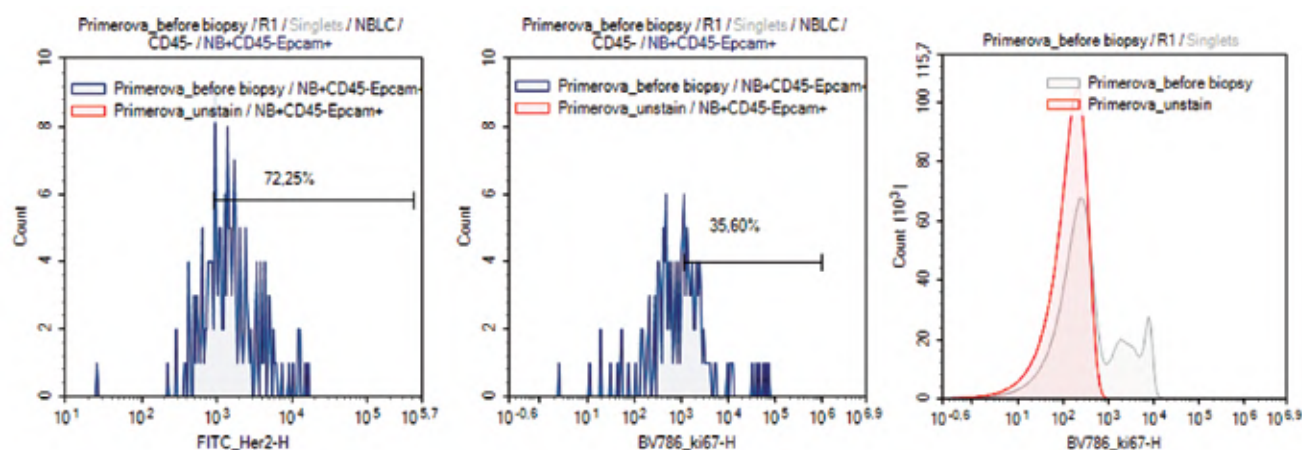


Рис. 1. Результаты проточной цитометрии по оценке различных популяций ЦОК в крови больной П., 48 лет, до биопсии

Маммография на аппарате MG Адани (лучевая нагрузка 0,003 мЗв) выявила на границе внутренних квадрантов ЛМЖ скопление микрокальцинатов патологического типа. Площадь изменений 44 × 19 × 26 мм. Заключение: РЛМЖ, проявляющийся микрокальцинатами. Категория BI-RADS 5.

Компьютерная томография органов грудной клетки от 31.03.2021 (СТ Simens, Германия, доза

4,80 мГр) выявила образование левой молочной железы. Патологических очаговых образований в легких выявлено не было.

Остеосцинтиграфия от 05.04.2021 с применением радиофармпрепарата ^{99m}Tc-пирфотех, активностью 370 мБк и эффективной дозой облучения 0,80 мЗв не выявила скелетных признаков очагового поражения скелета.

По результатам ультразвукового исследования (УЗИ) на аппарате US Philips IU22 обнаружено образование ЛМЖ $34 \times 11 \times 17$ мм (BIRADS 5). Аксиллярная лимфаденопатия слева. Признаки диффузной фиброзно-кистозной мастопатии. Эхоструктура печени не нарушена. Была выполнена пистолетная биопсия образования. Заключение гистологического исследования биопсийного материала (№ 8469-71\21) от 06.04.2021: инвазивная карцинома молочной железы неспецифического типа (ICD-O code 8500/3), G 2 (3+2+1), со структурами протоковой карциномы *in situ*, G 2.

Иммуногистохимическое исследование биопсийного материала с использованием иммуноштейнера Leica Bond Max и антител против Estrogen receptor

(клон 6F11, Leica), Progesteron receptor (клон 16, Leica), c-erB-2 (Her2/neu) (Polyclonal Rabbit, Dako) и Ki 67 (клон SP6, Cell Marque) показало положительное гомогенное окрашивание клеток опухоли на эстрогеновые рецепторы и гетерогенное окрашивание на прогестероновые рецепторы (рис. 2, *a*, *b*), позитивное мембранное (+3) окрашивание Her2/neu (рис. 2, *c*). Около 30% опухолевых клеток были позитивны по маркеру Ki-67 (рис. 2, *d*), что соответствовало люминальному B2 молекулярному подтипу РМЖ.

По результатам исследования больной П. был выставлен диагноз: рак верхневнутреннего квадранта левой молочной железы (код МКБ C50.2) T2N0M0, IIa стадии.

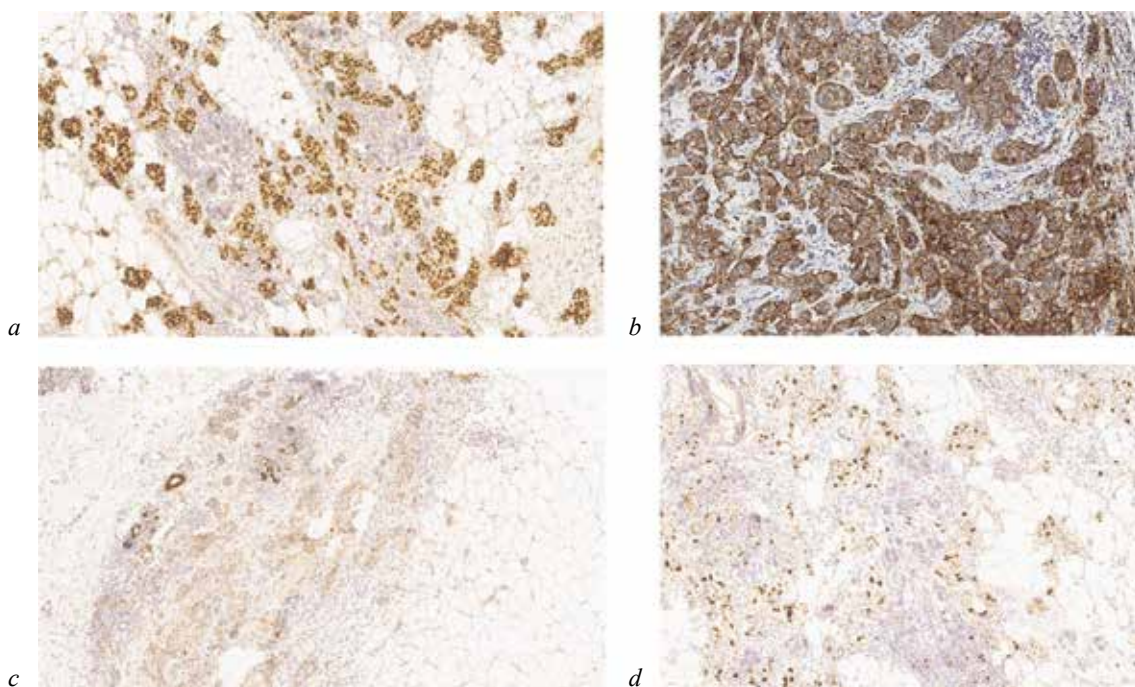


Рис. 2. Фотографии иммуногистохимического исследования биопсийного материала больной П., 48 лет. Иммуногистохимическое окрашивание опухолевой ткани РМЖ с помощью антител: *a* – к Estrogen receptor (клон 6F11, Leica), микрофотография получена с помощью гистологического сканера Aperio AT2, Leica, среднее увеличение; *b* – Progesteron receptor (клон 16, Leica), микрофотография получена с помощью гистологического сканера Aperio AT2, Leica, среднее увеличение; *c* – c-erB-2 (Her2/neu) (Polyclonal Rabbit, Dako), микрофотография получена с помощью гистологического сканера Aperio AT2, Leica, большое увеличение; *d* – Ki-67 (клон SP6, Cell Marque), микрофотография получена с помощью гистологического сканера Aperio AT2, Leica, среднее увеличение

Данная пациентка прошла шесть курсов неoadъювантной химиотерапии (DCHP). В сентябре 2021 г. в НИИ онкологии Томского НИМЦ ей была проведена подкожная мастэктомия слева с биопсией сторожевых лимфоузлов. Цитологическое заключение сторожевого лимфоузла (№ стекла: 2124cito 28.09.2021) показало наличие лимфоидных элементов. Заключение патоморфологического исследования операционного материала (№ 27486-5051): инвазивная

карцинома неспецифического типа G2 (ICD-O code 8500/3). В сторожевом лимфоузле без метастатического поражения. С лечебным патоморфозом по системе RCB – RCB-I, по Г.А. Лавниковой – 3-й степени, урT1N0Mx. По границам резекции опухоли нет.

До мая 2022 г. пациентка получала транстузумаб, затем тамоксифен. 15.07.2022 по результатам спиральной компьютерной томографии органов грудной

клетки были выявлены участки уплотнения в легких без динамики. Заключение УЗИ исследования от 15.07.2022: неполная инволюция правой молочной железы. Остаточные признаки фиброзно-кистозной мастопатии справа. Состояние после подкожной мастэктомии слева, биопсии сторожевых лимфоузлов, установки экспандера (сентябрь 2021 г.). Эхоскопически данных за прогрессирование заболевания не получено. Диффузные изменения печени. Хронический холецистит. Остеосцинтиграфия от 21.11.2022: скнтиграфических признаков очагового поражения скелета неопролиферативного характера не выявлено. Заключение УЗИ от 18.11.2022: лимфоаденопатия аксиллярных лимфоузлов слева. Выполнена тонкоигольная пункция. Цитологическое исследование пункции лимфоузла показало наличие метастаза железистого рака.

Таким образом, по результатам обследования через 13 мес после операции получены данные за регионарный рецидив. В декабре 2022 г. пациентке выполнено хирургическое лечение в объеме аксиллярной лимфаденэктомии. Заключение патоморфологического исследования (№ 39063-76/22 от 26.12.2022): метастаз инвазивной карциномы молочной железы (ICD-O code 8500/6) в лимфатический узел с инвазией опухоли в капсулу лимфоузла и экстракапсулярным распространением в перинодальную жировую клетчатку, признаками лимфоваскулярной инвазии. Данных за невральную инвазию не обнаружено. В настоящее время больная самостоятельно обратилась в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, где ей проводят лучевую терапию и химиотерапию анастрозолом и транстузумабом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, применение многоцветной проточной цитометрии в жидкостной биопсии РМЖ позволило выявить гетерогенные популяции ЦОК. В результате исследования показано, что молекулярный профиль ЦОК в крови, взятой до процедуры тонкоигольной биопсии, совпадал с молекулярным профилем опухолевых клеток ткани рака молочной железы. Кроме этого, рассчитанный нами риск развития опухолевой прогрессии до биопсии спрогнозировал возникновение рецидива у данной пациентки за 20 мес до его появления. Полученные результаты показывают практическую пользу многоцветной проточной цитометрии в жидкостной биопсии онкологических заболеваний. Возможность оценки ЦОК по различным молекулярным параметрам может быть полезной для диагностики, прогноза, мониторинга и определения стратегии лечения больных раком.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. (ред.) Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022:252. ил.
- Kaigorodova E.V. Circulating tumor cells: clinical significance in breast cancer (Review). *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2017;72(6):450–457. DOI: 10.15690/vramn833.
- Kaigorodova E.V., Tarabanovskaya N.A., Staheeva M.N., Savelieva O.E., Tashireva L.A., Denisov E.V. et al. Effect of minor and major surgical injury on the level of different populations of circulating tumor cells in the blood of breast cancer patients. *Neoplasma*. 2017;64(3):437–443. DOI: 10.4149/neo_2017_315.
- Pauken C.M., Kenney S.R., Brayer K.J., Guo Y., Brown-Glaberman U.A., Marchetti D. Heterogeneity of circulating tumor cell neoplastic subpopulations outlined by single-cell transcriptomics. *Cancers*. 2021;13(19):4885. DOI: 10.3390/cancers13194885.
- Kaigorodova E.V., Kozik A.V., Zavaruev I.S. Grishchenko M.Y. Hybrid/atypical forms of circulating tumor cells: current state of the art. *Biochemistry Moscow*. 2022;87(4):380–390. DOI: 10.1134/S0006297922040071.
- Кайгородова Е.В., Тарабановская Н.А., Суркова П.В., Зельчан Р.В., Гарбуков Е.Ю. Наличие в крови различных популяций циркулирующих опухолевых клеток у больных раком молочной железы до лечения: связь с пятилетней безметастатической выживаемостью. *Сибирский онкологический журнал*. 2020;19(6):57–65. DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-6-57-65.
- Yang M.H., Imrali A., Heesch C. Circulating cancer stem cells: the importance to select. *Chin. J. Cancer Res*. 2015;27(5):437–449. DOI: 10.3978/j.issn.1000-9604.2015.04.08.
- Liang D.H., Hall C., Lucci A. Circulating tumor cells in breast cancer. *Recent Results Cancer Res*. 2020;215:127–145. DOI: 10.1007/978-3-030-26439-0_7.
- Butler T.P., Gullino P.M. Quantitation of cell shedding into efferent blood of mammary adenocarcinoma. *Cancer Res*. 1975;35(3):512–516.
- Lozar T., Gersak K., Cemazar M., Kuhar C.G., Jesenko T. The biology and clinical potential of circulating tumor cells. *Radiol. Oncol*. 2019;53(2):131–147. DOI: 10.2478/raon-2019-0024.
- Tieng F.Y.F., Abu N., Lee L.H., Ab Mutalib N.S. Microsatellite instability in colorectal cancer liquid biopsy-current updates on its potential in non-invasive detection, prognosis and as a predictive marker. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*. 2021;11(3):544. DOI: 10.3390/diagnostics11030544.
- Zhou H., Zhu L., Song J., Wang G., Li P., Li W., Luo P. et al. Liquid biopsy at the frontier of detection, prognosis and progression monitoring in colorectal cancer. *Mol. Cancer*. 2022;21(1):86. DOI: 10.1186/s12943-022-01556-2.
- Alix-Panabières C., Pantel K. Liquid biopsy: from discovery to clinical application. *Cancer Discov*. 2021;11(4):858–873. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-1311.
- Alix-Panabières C., Pantel K. Clinical applications of circulating tumor cells and circulating tumor DNA as liquid biop-

- sy. *Cancer Discov.* 2016;6(5):479–491. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-15-1483.
15. Cheng F., Su L., Qian C. Circulating tumor DNA: a promising biomarker in the liquid biopsy of cancer. *Oncotarget.* 2016;7(30):48832–48841. DOI: 10.18632/oncotarget.9453.
16. Prakash N., Pradeep G.L. Circulating biomarkers in oral cancer: Unravelling the mystery. *J. Oral. Maxillofac. Pathol.* 2022;26(3):300–306. DOI: 10.4103/jomfp.jomfp_338_22.
17. Baby N.T., Abdullah A., Kannan S. The scope of liquid biopsy in the clinical management of oral cancer. *Int. J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2022;51(5):591–601. DOI: 10.1016/j.ijom.2021.08.017.
18. Ignatiadis M., Sledge G.W., Jeffrey S.S. Liquid biopsy enters the clinic - implementation issues and future challenges. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2021;18(5):297–312. DOI: 10.1038/s41571-020-00457-x.
19. Verma S., Moore M.W., Ringler R., Ghosal A., Horvath K., Naef T. et al. Analytical performance evaluation of a commercial next generation sequencing liquid biopsy platform using plasma ctDNA, reference standards, and synthetic serial dilution samples derived from normal plasma. *BMC Cancer.* 2020;20(1):945. DOI: 10.1186/s12885-020-07445-5.
20. Alimirzaie S., Bagherzadeh M., Akbari M.R. Liquid biopsy in breast cancer: A comprehensive review. *Clin. Genet.* 2019;95(6):643–660. DOI: 10.1111/cge.13514.
21. Nikanjam M., Kato S., Kurzrock R. Liquid biopsy: current technology and clinical applications. *J. Hematol. Oncol.* 2022;15(1):131. DOI: 10.1186/s13045-022-01351-y.
22. Mastoraki S., Strati A., Tzanikou E., Chimonidou M., Politaki E., Voutsina A. et al. ESR1 methylation: a liquid biopsy-based epigenetic assay for the follow-up of patients with metastatic breast cancer receiving endocrine treatment. *Clin. Cancer Res.* 2018;24(6):1500–1510. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1181.
23. Freitas A.J.A., Causin R.L., Varuzza M.B., Calfa S., Hidalgo Filho C.M.T., Komoto T.T. et al. Liquid biopsy as a tool for the diagnosis, treatment, and monitoring of breast cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(17):9952. DOI: 10.3390/ijms23179952.
24. Asante D.B., Calapre L., Ziman M., Meniawy T.M., Gray E.S. Liquid biopsy in ovarian cancer using circulating tumor DNA and cells: Ready for prime time? *Cancer Lett.* 2020;468:59–71. DOI: 10.1016/j.canlet.2019.10.014.
25. Giannopoulou L., Kasimir-Bauer S., Lianidou E.S. Liquid biopsy in ovarian cancer: recent advances on circulating tumor cells and circulating tumor DNA. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2018;56(2):186–197. DOI: 10.1515/cclm-2017-0019.

Благодарности

Авторы выражают благодарность Центру коллективного пользования «Медицинская геномика» Томского НИМЦ за возможность использования научного оборудования.

Информация об авторах

Кайгородова Евгения Викторовна – д-р мед. наук, доцент, вед. науч. сотрудник, отделение общей и молекулярной патологии, НИИ онкологии, Томский НИМЦ; профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, СибГМУ, г. Томск, zlobinae@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4378-6915>

Грищенко Максим Юрьевич – канд. мед. наук, гл. врач, ТООД; доцент кафедры хирургии с курсом мобилизационной подготовки и медицины катастроф, СибГМУ, г. Томск, Grishenko83@mail.ru

(✉) **Кайгородова Евгения Викторовна**, zlobinae@mail.ru

Поступила в редакцию 14.02.2023;
одобрена после рецензирования 27.02.2023;
принята к публикации 23.03.2022

ЖУРНАЛ «БЮЛЛЕТЕНЬ СИБИРСКОЙ МЕДИЦИНЫ» ПРЕДСТАВЛЕН НА СЛЕДУЮЩИХ РЕСУРСАХ



Unpaywall – браузерное расширение. Оно находит бесплатные копии научных статей, оригиналы которых находятся под paywall. В открытой базе данных сервиса есть более 31 миллиона научных публикаций



Baidu – китайская компания, предоставляющая веб-сервисы, основным из которых является поисковая система с таким же названием – лидер среди китайских поисковых систем



Scilit – это всеобъемлющая бесплатная база данных для ученых, использующая новый метод сопоставления данных и индексирования научных материалов. Наши сканеры ежедневно извлекают последние данные из CrossRef и PubMed



Регулярно обновляемая коллекция периодических изданий Китая по широкому кругу дисциплин



Викиданные – это бесплатная и открытая база знаний, которую могут читать и редактировать как люди, так и машины



SCImago Journal & Country Rank – это общедоступный портал, который включает научные показатели журналов и стран, разработанные на основе информации, содержащейся в базе данных Scopus® (Elsevier B.V.). Эти показатели можно использовать для оценки и анализа научных областей.



Данный сервис обеспечивает полнотекстовый поиск по всем исследовательским публикациям, заархивированным в различных коллекциях Архива Интернета.



НейроАссистент – сервер научного издательства предназначен для авторов, редакторов и рецензентов научных журналов. Сервис позволяет автоматизировать работу с текстами научных статей с помощью искусственного интеллекта

bulletin.ssmu.ru

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 общемедицинского 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 общности, 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 биоинженерия,
- 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 страницах «Бюллетень сибирской медицины» публикуются

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















