

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

БСМ

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

БЮЛЛЕТЕНЬ СИБИРСКОЙ МЕДИЦИНЫ

BULLETIN OF SIBERIAN MEDICINE

BSM



Том 24

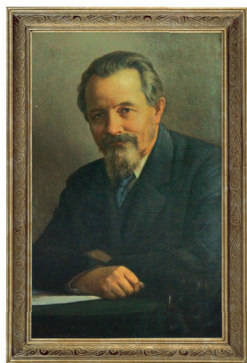
№ 1. 2025

Издательский дом Сибирского государственного медицинского университета представляет серию книг «Наследие ТОМСКОЙ МЕДИЦИНЫ»



А.И. Венгеровский, О.Е. Ваизова, Т.М. Платникова

АКАДЕМИК НИКОЛАЙ ВАСИЛЬЕВИЧ ВЕРШИННИН



В книге представлены биография и обзор научной, педагогической и общественной деятельности выдающегося фармаколога, академика АМН СССР, заслуженного деятеля науки РСФСР, лауреата Сталинской (Государственной) премии Николая Васильевича Вершинина (1867–1951).

Для врачей, студентов, ученых, всех интересующихся историей медицины.

В книге представлены биография и обзор научной, педагогической и общественной деятельности выдающегося микробиолога, вирусолога и эпидемиолога, академика АМН СССР, заслуженного деятеля науки РСФСР Сергея Петровича Карпова (1903–1976).

Для врачей, студентов, ученых, всех интересующихся историей медицины.



ВОСПОМИНАНИЯ О ПРОФЕССОРЕ СУХОДОЛО



Книга посвящена памяти доктора медицинских наук, профессора Владимира Демьяновича Суходоло (1919–2000), участника обороны Ленинграда, инвалида Великой Отечественной войны, работавшего в Сибирском государственном медицинском университете (СибГМУ, Томском медицинском институте) в 1948–2000 гг. С уважением, восхищением и любовью профессора В.Д. Суходоло вспоминают ученики, коллеги, друзья, члены семьи, родные.

Для тех, кто интересуется историей медицины, Сибирского государственного медицинского университета, Томска.



М.Р. Карпова, С.А. Некрылов

АКАДЕМИК СЕРГЕЙ ПЕТРОВИЧ КАРПОВ



БЮЛЛЕТЕНЬ СИБИРСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Научно-практический журнал
Выходит 4 раза в год

Том 24, № 1, 2025

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: Д.А. Гурьянова, Е.Д. Зайцева,
Е.Ю. Скворцова, М.Е. Чирикова
Электронная верстка, дизайн обложки: Л.Д. Кривцова

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

Подписано в печать 28.03.2025 г.
Формат 60 × 84/8. Печать офсетная.
Бумага мелованная. Гарнитура «Times».
Печ. л. 24,0. Усл. печ. л. 23,5.
Тираж 500 экз. Заказ 261.

Цена – свободная.
Дата выхода в свет 31.03.2025.

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 24, No. 1, 2025

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: D.A. Guryanova, E.D. Zaitseva,
E.Yu. Skvortsova, M.E. Chirikova
Electronic makeup, cover design: L.D. Krivtsova

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

Signed to print on 28.03.2025
Format 60 × 84/8. Offset print.
Coated paper. Times font.
P.s. 24,0. C.p.s. 23,5.
500 copies. Order No. 261.

The price – free.
Date of publication 31.03.2025.

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

© Siberian State Medical University, 2025

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

- Бикбавова Г.Р., Ливзан М.А., Лисютенко Н.С., Романюк А.Е., Бондаренко А.А.
Факторы, ассоциированные с развитием динапении у пациентов с язвенным колитом
- Брагина О.Д., Таширева Л.А., Гарбуков Е.Ю., Вострикова М.А., Романова А.А., Деев С.М., Бородин М.Е., Чернов В.И.
Радионуклидная визуализация экспрессии HER2/neu в метастатических аксиллярных лимфатических узлах у больных раком молочной железы: сравнение эффективности препаратов [^{99m}Tc]Tc-ADAPT6 и [^{99m}Tc]Tc-(HE)₃-G3
- Завьялова М.В., Кузнецов Г.А., Григорьева Е.С., Таширева Л.А., Завьялов А.В., Попова В.Е., Алифанов В.В., Письменный Д.С., Андрихова Е.С., Перельмутер В.М.
Особенности экспрессии субъединицы интегрин β4 в зависимости от клинико-морфологических параметров рака молочной железы
- Иванова А.А., Апарцева Н.Е., Каширина А.П., Немцова Е.Г., Иванова Ю.В., Кручинина М.В., Курилович С.А., Максимов В.Н.
Ассоциация однонуклеотидных вариантов гена *SLCO1B1* с фенотипом синдрома Жильбера
- Калачева Т.П., Денисова О.А., Бразовская Н.Г., Федосенко С.В., Карнаушкина М.А., Останко В.Л., Чернявская Г.М., Калюжнина Е.В., Черногорюк Г.Э., Пальчикова И.А., Романов Д.С., Пурлик И.Л., Кулумаева К.А., Калюжин В.В.
Статистическое моделирование для определения типа течения саркоидоза органов дыхания и параметров, ассоциированных с поражением сердца, как способ стратификации риска развития легочной гипертензии
- Корнетова Е.Г., Галкин С.А., Лобачева О.А., Меднова И.А., Корнетов А.Н., Бохан Н.А.
Влияние уровней гормонов гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси на суицидальный риск у пациентов с шизофренией
- Мухомедзянов А.В., Плотников Е.В., Маслов Л.Н., Чернов В.И., Нарыжная Н.В., Слидневская А.С., Юсубов М.С., Ларькина М.С., Артамонов А.А., Белоусов М.В.
Механизмы кардиопротекторного эффекта лития
- Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Пирогова Н.А., Гассан Д.А., Наумов Д.Е., Перельман Ю.М.
Интерлейкин-4 и интерферон-гамма в ремоделировании бронхов у больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей
- Савушкина О.И., Муравьева Е.С., Давыдов Д.В., Крюков Е.В.
Влияние критерия патологического отклонения показателя DLco на прогнозирование нарушения диффузионной способности легких после перенесенной инфекции SARS-CoV-2
- Саламайкина С.А., Корчагин В.И., Миронов К.О., Карнаушкина М.А.
Ассоциация полиморфизма и уровня экспрессии генов Toll-подобных рецепторов с риском развития и тяжестью течения хронической обструктивной болезни легких

ORIGINAL ARTICLES

- Bikbavova G.R., Livzan M.A., Lisyutenko N.S., Romanyuk A.E., Bondarenko A.A.
Factors associated with the development of dynapenia in patients with ulcerative colitis
- Bragina O.D., Tashireva L.A., Garbukov E.Yu., Vostrikova M.A., Romanova A.A., Deyev S.M., Borodina M.E., Chernov V.I.
Radionuclide imaging of HER2/neu expression in metastatic axillary lymph nodes in breast cancer patients: comparing the efficacy of [^{99m}Tc]Tc-ADAPT6 and [^{99m}Tc]Tc-(HE)₃-G3
- Zavyalova M.V., Kuznetsov G.A., Grigorieva E.S., Tashireva L.A., Zavyalov A.V., Popova V.E., Alifanov V.V., Pismenny D.S., Andryukhova E.S., Perelmuter V.M.
Features of integrin subunit β4 expression depending on clinical and morphological parameters of breast cancer
- Ivanova A.A., Apartseva N.E., Kashirina A.P., Nemcova E.G., Ivanova Ju.V., Kruchinina M.V., Kurilovich S.A., Maksimov V.N.
Association of single nucleotide variants of the *SLCO1B1* gene with the Gilbert syndrome phenotype
- Kalacheva T.P., Denisova O.A., Brazovskaya N.G., Fedosenko S.V., Karnaushkina M.A., Ostanko V.L., Chernyavskaya G.M., Kalyuzhina E.V., Chernogoryuk G.E., Palchikova I.A., Romanov D.S., Purlik I.L., Kulumaeva K.A., Kaluzhin V.V.
Statistical modeling to determine severity of respiratory sarcoidosis and parameters associated with cardiac sarcoidosis: as a way to stratify the risk of developing pulmonary hypertension
- Kornetova E.G., Galkin S.A., Lobacheva O.A., Mednova I.A., Kornetov A.N., Bokhan N.A.
The impact of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis hormone levels on suicide risk in patients with schizophrenia
- Mukhomedzyanov A.V., Plotnikov E.V., Maslov L.N., Chernov V.I., Naryzhnaya N.V., Slidnevskaya A.S., Yusubov M.S., Larkina M.S., Artamonov A.A., Belousov M.V.
Mechanisms of the cardioprotective effect of lithium
- Pirogov A.B., Prikhodko A.G., Pirogova N.A., Gassan D.A., Naumov D.E., Perelman J.M.
Interleukin-4 and interferon-gamma in bronchial remodeling in asthma patients with cold airway hyperresponsiveness
- Savushkina O.I., Muraveva E.S., Davydov D.V., Kryukov E.V.
The influence of the criterion of abnormal DLco value on the prediction of impaired lung diffusion capacity after SARS-CoV-2 infection
- Salamaikina S.A., Korchagin V.I., Mironov K.O., Karnaushkina M.A.
Association of Toll-like receptor polymorphism and gene expression level with the risk of developing chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and its severity

Учасова Е.Г., Дылева Ю.А., Слесарева Т.А., Белик Е.В.,
Понасенко А.В., Великанова Е.А., Матвеева В.Г.,
Двадцатьов И.В., Тарасова О.Л., Груздева О.В.

Остеогенный потенциал мезенхимальных стволовых клеток
эпикардиальной жировой ткани у пациентов с ишемической
болезнью сердца

86

Ушаков А.В., Захарьян Е.А., Григорьев П.Е., Малый К.Д.

Анализ взаимосвязи маркеров низкоинтенсивного воспаления
с выраженностью атеросклеротического поражения коронар-
ного русла

96

Федорова О.С., Ковширина А.Е., Соколова Т.С., Куленич В.В.,
Огородова Л.М.

Исследование микробиоты кишечника у больных холангио-
карциномой

105

Ходкевич П.Е., Федорова О.С., Куликова К.В., Деев И.А.

Перинатальные и социальные предикторы, определяющие
состояние здоровья недоношенных детей в раннем детском воз-
расте: результаты когортного многоцентрового исследования

114

Шрамко В.С., Симонова Г.И., Щербак Л.В.,
Афанасьева А.Д., Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Шальнова С.А.,
Рагино Ю.И.

Исследование спектра ненасыщенных жирных кислот крови у
мужчин с сахарным диабетом г. Новосибирска («ЭССЕ-РФ3»
в Новосибирской области)

124

Юришич В., Обрадович Дж., Павлович С., Тошич Н.,

Гуляева Л.Ф., Герштейн Е.С., Кушлинский Н.Е.

Эффективность двух доступных наборов для амплификации
трех нуклеотидных полиморфизмов, содержащих GC-богатые
участки: 181946 G/A (rs2293347), -191 C/A (rs712830) и -216G/
T (rs712829), у больных немелкоклеточным раком легкого

134

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

Авагимян А.А., Кактурский Л.В., Уразова О.И., Трофименко А.И.,
Сукиасян Л.М., Коган Е.А., Демура Т.А., Погосова Н.В.

Атеросклероз и воспаление – путь от патогенеза к терапии:
обзор современного состояния проблемы (часть I)

141

Беспалова И.Д., Митриченко У.М., Кошавцева Ю.И.,
Капитанова Д.В., Бадмаев А.З., Агаева С., Жуковская О.В.,
Колмакова В.М., Белякова Т.В., Тетенева А.В., Букреева Е.Б.,
Боярко В.В., Нестерович С.В., Винокурова Д.А., Калюжнин В.В.

Нарушения дыхания во сне и их влияние на течение хрониче-
ских неинфекционных заболеваний легких

154

Брагина О.Д., Иванова А.Г., Усынин Е.А.

Радионуклидная визуализация GRPR при злокачественной
патологии молочной и предстательной желез: опыт клиниче-
ского применения

164

Иванов В.В., Комкова Т.Б., Лызко И.А., Перина Е.А.,
Попов И.А., Удуд Е.В., Хмелевская Е.С.

Описторхоз и рак поджелудочной железы

173

Кучер А.Н., Королёва Ю.А., Назаренко М.С.

Эпидемиологическая основа коморбидности аневризмы аорты
и атеросклероза сосудов

180

Uchasova E.G., Dyleva Yu.A., Slesareva T.A., Belik E.V.,
Ponassenko A.V., Velikanova E.A., Matveeva V.G.,
Dvadsatov I.V., Tarasova O.L., Gruzdeva O.V.

Osteogenic potential of mesenchymal stem cells of
epicardial adipose tissue in patients with coronary heart
disease

Ushakov A.V., Zakharyan E.A., Grigoriev P.E., Malyi K.D.

Analysis of the relationship between low-grade
inflammation markers and the severity of atherosclerotic
coronary bed lesions

Fedorova O.S., Kovshirina A.E., Sokolova T.S., Kulenich V.V.,
Ogorodova L.M.

Study of gut microbiota in cholangiocarcinoma patients

Khodkevich P.E., Fedorova O.S., Kulikova K.V., Deev I.A.

Perinatal and social predictors of early childhood health in
preterm infants: multicenter cohort study results

Shramko V. S., Simonova G.I., Shcherbakova L.V.,
Afanasyeva A.D., Balanova J.A., Imaeva A. E., Shalnova S.A.,
Ragino Yu. I.

Study of the spectrum of unsaturated fatty acids in the
blood of men with diabetes mellitus in Novosibirsk (ESSE-
RF3 in the Novosibirsk region)

Jurišić V., Obradović J., Tošić N., Pavlović S., Gulaeva L.F.,

Gershtein E.S., Kushlinskii N.E.

Efficiency of two available kits for amplification of
three EGFR SNPs in patients with NSCLC: 181946 G/A
(rs2293347), 191 C/A (rs712830) and 216G/T (rs712829)
with GC-rich regions

REVIEWS AND LECTURES

Avagimyan A.A., Kaktursky L.V., Urazova O.I., Trofimenko A.I.,
Sukiasyan L.M., Kogan E.A., Demura T.A., Pogosova N.V.

Atherosclerosis and inflammation – from pathogenesis
to treatment: current state of affairs (part I)

Bespalova I.D., Mitrichenko U.M., Koshchavtseva Yu.I.,
Kapitanova D.V., Badmaev A.Z., Agaeva S., Zhukovskaja O.V.,
Kolmakova V.M., Belyakova T.V., Teteneva A.V., Bukreeva E.B.,
Boyarko V.V., Nesterovich S.V., Vinokurova D.A., Kalyuzhin V.V.

Sleep disordered breathing and its impact on the course of
chronic non-communicable lung diseases

Bragina O.D., Ivanova A.G., Usynin E.A.

Radionuclide GRPR imaging in malignant pathology
of the mammary and prostate glands: clinical experience

Ivanov V.V., Komkova T.B., Lyzko I.A., Perina E.A.,
Popov I.A., Udut E.V., Khmelevskaya E.S.

Opisthorchiasis and pancreatic cancer

Kucher A. N., Koroleva Iu.A., Nazarenko M. S.

Epidemiologic basis for the comorbidity of aortic aneurysm
and atherosclerosis



Уважаемые авторы и читатели!

Рады приветствовать вас на страницах нашего научного журнала!

Мы продолжаем публиковать материалы, посвященные актуальным вопросам медицинской науки, и стремимся поддерживать высокий уровень качества представляемых вашему вниманию исследований. Каждая наша статья – новый взгляд, оригинальное решение и еще один шаг вперед к познанию нового в обнаружении, лечении и (что крайне важно!) предупреждении заболеваний.

В нашем журнале вы найдете статьи, охватывающие широкий спектр тем, – от фундаментальных научных открытий до прикладных разработок. Наши авторы охотно делятся своими знаниями и опытом, предлагая новые подходы и пути решения сложных задач, а мы стремимся сделать их открытыми и доступными для широкой аудитории читателей – ученых и врачей.

Особенное внимание мы уделяем междисциплинарным исследованиям, которые становятся все более востребованными в современном научном сообществе. Взаимодействие специалистов из различных областей знаний и разных научных направлений позволяет находить нестандартные способы решения острых проблем и открывать новые горизонты для развития медицинской науки и практики.

Выражаем благодарность авторам за их вклад в развитие нашего журнала. Ваши труды помогают нам повышать уровень знаний и профессиональной квалификации читателей.

Желаем всем вдохновения и новых идей для дальнейших научных изысканий!

С уважением,
главный редактор
Ольга Ивановна Уразова

УДК 616.348-002.44-02:616-009.17
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-6-13>

Факторы, ассоциированные с развитием динапении у пациентов с язвенным колитом

Бикбаева Г.Р.¹, Ливзан М.А.¹, Лисютенко Н.С.¹, Романюк А.Е.¹, Бондаренко А.А.²

¹ Омский государственный медицинский университет (ОмГМУ)
Россия, 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12

² Областная клиническая больница (ОКБ)
Россия, 644111, г. Омск, ул. Березовая, 3

РЕЗЮМЕ

Цель: оценить связь инсулинорезистентности и секреции нейропептида Y с динапенией у пациентов с язвенным колитом (ЯК).

Материалы и методы. В одноцентровое обсервационное кросс-секционное исследование включено 80 больных ЯК; участники разделены на две группы: пациенты с динапенией и пациенты с нормальной силой кистевого хвата. Исследован индекс массы тела (ИМТ), проведена динамометрия, изучены особенности питания и определен уровень стресса. В сыворотке крови исследованы С-реактивный белок (СРБ), ФНО- α , интерлейкин-6, лептин, адипонектин, растворимые рецепторы лептина (РРЛ), нейропептид Y, пептид YY, инсулин и глюкоза. Определялся индекс инсулинорезистентности НОМА-IR. Рассчитывалась медиана (Me) верхнего и нижнего квартилей (P_{25} ; P_{75}); доля и стандартная ошибка доли; критерий Манна – Уитни; критерий Краскела – Уоллиса; χ^2 с поправкой Йетса; критерий Фишера, двусторонний вариант. Рассчитывался корреляционный критерий Спирмена.

Результаты. Имели избыточную массу тела либо ожирение $54 \pm 5,6\%$ пациентов с динапенией. Обращает на себя внимание относительно молодой возраст пациентов с динапенией (35 (32; 51) лет). Динапения связана с повышением уровня СРБ, инсулинорезистентностью и более высокими значениями нейропептида Y. Выявлена положительная корреляционная связь нейропептида Y с потреблением простых углеводов и алкогольных напитков. Связи между содержанием нейропептида Y с активностью ЯК, локализацией патологического процесса и характером течения заболевания не выявлено. Установлена положительная связь нейропептида Y с уровнем РРЛ, пептидом YY.

Заключение. Продолжительное хроническое воспаление приводит к преждевременному появлению динапении и развитию инсулинорезистентности у пациентов с ЯК в молодом возрасте. У пациентов с динапенией уровень нейропептида Y значимо выше, чем у пациентов без динапении, что, вероятно, связано с регуляцией энергетического баланса, гомеостазом глюкозы и инсулина.

Ключевые слова: язвенный колит, саркопения, динапения, инсулинорезистентность, нейропептид Y

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

Источник финансирования. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 23-25-10035, <https://rscf.ru/project/23-25-10035/>).

Соответствие принципам этики. Все лица подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ОмГМУ (протокол № 97 от 12.10.2017).

Для цитирования: Бикбаева Г.Р., Ливзан М.А., Лисютенко Н.С., Романюк А.Е., Бондаренко А.А. Факторы, ассоциированные с развитием динапении у пациентов с язвенным колитом. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(1):6–13. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-6-13>.

Factors associated with the development of dynapenia in patients with ulcerative colitis

Bikbavova G.R.¹, Livzan M.A.¹, Lisyutenko N.S.¹, Romanyuk A.E.¹, Bondarenko A.A.²

¹ Omsk State Medical University
12, Lenin Str., Omsk, 644099, Russian Federation

² Omsk Regional Clinical Hospital
3, Berezovaya Str., Omsk, 644111, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To evaluate the association of insulin resistance and secretion of neuropeptide Y with dynapenia in patients with ulcerative colitis (UC).

Materials and methods. A single-center observational cross-sectional study included 80 patients with UC. Participants were divided into two groups: patients with dynapenia and patients with normal hand grip strength. The body mass index (BMI), dietary habits and stress levels were studied, patients underwent dynamometry. C-reactive protein (CRP), TNF- α , interleukin-6, leptin, adiponectin, soluble leptin receptors (sOb-R), neuropeptide Y and peptide YY, insulin and glucose were measured in blood serum. We determined the index of insulin resistance HOMA-IR. Median (*Me*) of the upper and lower quartiles (P_{25} ; P_{75}), proportion and standard error of the proportion were calculated. We also determined the Mann-Whitney and Kruskal-Wallis tests, Yates chi-squared test, and two-tailed Fischer's test. The Spearman's correlation coefficient was calculated.

Results. $54 \pm 5.6\%$ of patients with dynapenia were overweight or obese. It should be noted that patients with dynapenia were relatively young (35 (32; 51) years). Dynapenia is associated with increased CRP levels, insulin resistance, and higher values of neuropeptide Y. We found a positive correlation between neuropeptide Y and the consumption of simple carbohydrates and alcoholic beverages. The study did not reveal relationship between the concentration of neuropeptide Y and the activity of UC, the localization of the pathological process, and the course of the disease. A positive association between neuropeptide Y and the level of sOb-R, peptide YY, was established.

Conclusion. Long-lasting chronic inflammation leads to the premature development of dynapenia and insulin resistance in patients with UC at a young age. In patients with dynapenia, the level of neuropeptide Y is significantly higher than in patients without dynapenia, which is probably due to the regulation of energy balance, glucose and insulin homeostasis.

Keywords: ulcerative colitis, sarcopenia, dynapenia, insulin resistance, neuropeptide Y

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 research was carried out at the expense of a grant from the Russian Science Foundation (project No. 23-25-10035, <https://rscf.ru/project/23-25-10035/>).

Conformity with the principles of ethics. All study participants signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the local Ethics Committee of Omsk State Medical University (Protocol No. 97 of 12.10.2017).

For citation: Bikbavova G.R., Livzan M.A., Lisyutenko N.S., Romanyuk A.E., Bondarenko A.A. Factors associated with the development of dynapenia in patients with ulcerative colitis. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(1):6–13. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-6-13>.

ВВЕДЕНИЕ

Количество пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) увеличивается, максимальный темп в последние годы отмечается в развивающихся странах [1]. Общей особенностью

географически не связанных регионов с быстро растущей заболеваемостью язвенным колитом (ЯК) является вестернизация рациона питания, где диетические предпочтения сместились в пользу обработанных продуктов, консервантов, животного жира и белка, увеличения потребления продуктов с высо-

ким гликемическим индексом [2]. Указанные особенности питания являются не только триггерами возникновения ВЗК, но и факторами развития ожирения [3, 4].

Исследования последних лет демонстрируют, что от 15 до 40% больных ВЗК страдают ожирением, а 20–40% имеют избыточную массу тела [5]. Так, в исследовании, проведенном в Австралии, показано, что в течение двух лет с момента установления диагноза «язвенный колит» или «болезнь Крона» и начала терапии доля пациентов с ожирением увеличилась с 23 до 31%, и эти темпы прироста выше, чем у населения страны за данный срок [6].

Современные лечебно-диагностические подходы привели к значительному патоморфозу ВЗК: увеличивается продолжительность жизни пациентов [7, 8] с формированием нового типа ассоциативной мультиморбидности при возрастающей доле больных, имеющих метаболический синдром, сердечно-сосудистую патологию [8, 9] и саркопеническое ожирение [10]. Установлено, что саркопения и саркопеническое ожирение – это отнюдь не безопасные состояния и следствие патологии, а предиктор неблагоприятных исходов ВЗК [11]. Механизмы формирования саркопии у пациентов с ЯК включают в себя хроническое воспаление, мальнутрицию, мальабсорбцию с недостаточным потреблением белка, а также низкую физическую активность [12].

Исследования продемонстрировали вклад инсулинорезистентности в патогенез саркопии и саркопенического ожирения, а именно повышенную деградацию мышечной массы, поскольку инсулин и инсулиноподобный фактор роста-1 отвечает не только за поглощение глюкозы, но и за поддержание мышечной массы за счет стимуляции синтеза мышечного белка и ингибирование его распада. Второй механизм связи инсулинорезистентности и саркопии включает патогенетический ряд: инсулинорезистентность – снижение поглощения клеточного кальция – нарушение сокращения мышц [13].

Диагностика саркопии и саркопенического ожирения – трудоемкий многоэтапный процесс [14]. С практической точки зрения определение динапении (снижения мышечной силы) [15], одного из трех критериев саркопии, не представляет сложности и в то же время является значимым признаком в прогнозировании неблагоприятных исходов пациентов с ЯК. В ранее опубликованной работе [16] мы сообщали о том, что динапения присутствует у 32,5% больных ЯК, большая часть которых – женщины. Избыточная масса тела или ожирение наблюдались у $54 \pm 5,6\%$ пациентов с динапенией.

Цель исследования – оценить связь инсулинорезистентности и секреции нейропептида Y с динапенией у пациентов с ЯК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В одноцентровое обсервационное кросс-секционное исследование включено 80 пациентов с ЯК. Установление диагноза, ведение и лечение больных осуществлялось согласно клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению ЯК [17]. Исследование проведено на базе бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Областная клиническая больница» (клиническая база кафедры госпитальной терапии, эндокринологии ФГБОУ ВО ОмГМУ МЗ РФ) и на базе Академического медицинского центра ФГБОУ ВО ОмГМУ МЗ РФ.

В исследование включены пациенты, наблюдавшиеся стационарно и амбулаторно у гастроэнтеролога указанных лечебных учреждений в 2020–2023 гг. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле: масса (кг) / рост² (м²). Для интерпретации полученных значений ИМТ использовалась классификация Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2004 г. Наличие либо отсутствие динапении у пациентов определялось при помощи динамометрии. Динапенией считалась сила кистевого хвата, измеряемая в ньютонах: менее 16 Н – у женщин, менее 27 Н – у мужчин [15].

Изучение особенностей питания было проведено с использованием стандартизированного опросника программы ВОЗ CINDI [18]. В анкету включено 12 вопросов, касающихся частоты и количества потребления мяса, фруктов, овощей, простых углеводов. Для определения уровня стресса использовался опросник Л. Ридера [19]. Все вопросы были объединены в одну анкету, респондентам предлагалось выбрать вариант ответа.

Пациентам было проведено исследование в сыворотке крови на планшетном фотометре iMark (BioRad, США) методом иммуноферментного анализа показателей воспаления: С-реактивный белок (СРБ), фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкин-6 (ИЛ-6); гормонов жировой ткани (адипокинов) – лептина, адипонектина, растворимых рецепторов лептина (РРЛ); представителей семейства пептидов (нейропептида Y и пептида YY); показателей углеводного обмена – инсулина и глюкозы. Исследование содержания ФНО- α , ИЛ-6 проведено с использованием тест-систем (АО «Вектор-Бест», Россия), лептина – с использованием тест-системы ELISA (DBC, Канада), адипонектина – с использованием тест-системы ELISA (Mediagnost, Германия), нейропептида Y –

Т а б л и ц а

Сравнение пациентов с динапенией и пациентов без динапении по возрасту, продолжительности заболевания, ИМТ, $Me (P_{25}; P_{75})$			
Показатель	Пациенты с динапенией	Пациенты без динапении	p для критерия Манна – Уитни
Возраст, лет	35 (32; 51)	41 (34; 52)	0,237
Продолжительность заболевания, лет	4 (2; 8)	6,5 (2; 9)	0,642
ИМТ, кг/м ²	25,6 (20,0; 29,0)	24 (21,5; 28,4)	0,856

с использованием тест-системы Cloud-Clone (КНР) и пептида YY – с использованием тест-системы ELISA (ВМА, Швейцария), инсулина – с использованием тест-систем АО «Вектор-Бест» (Россия). Инсулинорезистентность оценивалась по показателю HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance) по формуле $HOMA-IR = \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} \times \text{натощак (ммоль/л)} / 22,5$. Наличие ИР констатировалось при значении HOMA-IR более 2,7.

Медиана (Me) возраста всех пациентов, включенных в исследование, составила 38 лет (32; 48,5), из них: 45 женщин, Me возраста 34 года (32; 45); 35 мужчин, Me возраста 42 года (34; 52). Острое течение ЯК наблюдалось у 16 ($20 \pm 4,5\%$) пациентов, хроническое рецидивирующее течение – у 45 ($56 \pm 5,5\%$), 19 ($24 \pm 5,5\%$) больных имели хроническое непрерывное течение. Избыточная масса тела и ожирение у больных ЯК отмечались у $46 \pm 5,6\%$ пациентов.

Критерии включения: наличие диагностированного заболевания ЯК, информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: участие в клиническом исследовании незарегистрированных лекарственных препаратов; возраст моложе 18 лет; беременность; профессиональные занятия спортом; наличие заболеваний опорно-двигательного аппарата и системных заболеваний соединительной ткани.

Исследование является наблюдательным и не подразумевает дополнительных медицинских вмешательств. Для достижения поставленной цели все участники исследования были разделены на две группы: 26 пациентов с динапенией (32,5%) и 54 (67,5%) – с нормальной силой кистевого хвата. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России (протокол № 97 от 12.10.2017).

Для анализа результатов исследования использовалась программа Statistica 10.01.1011. Для описания количественных признаков рассчитывалась Me верхнего и нижнего квартилей ($P_{25}; P_{75}$). Для описания частоты встречаемости бинарного признака рассчитывались доля и стандартная ошибка доли. Для сравнения двух групп по количественным признакам рассчитывался критерий Манна – Уитни, для сравнения нескольких групп по количественным признакам – критерий Краскела – Уоллиса. Для выявления статистической связи между количественными признаками рассчитывался корреляционный критерий Спирмена (R).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты с динапенией и пациенты без динапении не различались по возрасту, продолжительности заболевания и ИМТ (таблица).

При этом 14 из 26 пациентов с динапенией имели массу тела, соответствующую, по критериям ВОЗ, избыточной или ожирению ($17,5 \pm 4,2\%$ от общего числа пациентов с ЯК, $54 \pm 05,6\%$ от пациентов с ЯК и динапенией). В подгруппе пациентов без динапении 24 пациента имели избыточную массу тела или ожирение ($30 \pm 5,1\%$ от общего числа, $37,5 \pm 6,1\%$ от пациентов без динапении).

Проведено исследование связи содержания нейрпептида Y с особенностями питания (количество потребляемых в сутки овощей, фруктов, мяса, г), употреблением алкоголя (г в неделю) и уровнем стресса (количество баллов по опроснику Л. Ридера) у пациентов с ЯК. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии связи с количеством потребляемых овощей (коэффициент корреляции Спирмена $R = -0,008$; $p = 0,946$) и фруктов ($R = 0,154$; $p = 0,170$), мяса ($R = -0,177$; $p = 0,113$). Установлена положительная корреляционная связь между содержанием нейрпептида Y с употреблением алкоголя ($R = 0,232$; $p = 0,037$) и простых углеводов ($R = 0,230$; p для $R = 0,039$). Анализ ассоциаций содержания нейрпептида Y с уровнем стресса по результатам опросников у пациентов с ЯК связи не подтвердил (во всех утверждениях p для критерия Краскела – Уоллиса).

У пациентов с динапенией содержание в крови нейрпептида Y ($0,021 (0,019; 0,0237)$) значимо выше, чем у пациентов без динапении ($0,019 (0,017; 0,021)$); для критерия Манна – Уитни $p = 0,014$. Диапазон колебаний концентрации нейрпептида Y у пациентов с ЯК не превышал референтных значений ($0-10$ нг/мл) и составил $0,014-0,050$ нг/мл, $0,02 (0,018; 0,023)$. Уровень нейрпептида Y был выше у пациентов с ЯК молодого возраста ($R = -0,251$; $p = 0,024$).

Выявлены гендерные различия в содержании нейрпептида Y у пациентов с ЯК. Так, уровень нейрпептида Y у женщин ($0,021 (0,014; 0,043)$) был зна-

чимо выше, чем у мужчин (0,019 (0,018; 0,022); p для критерия Манна – Уитни 0,041. Различий по уровню нейропептида Y у пациентов с разной степенью активности ЖК (критерий Краскела – Уоллиса равен 2,058; $p = 0,560$), локализацией патологического процесса в толстой кишке (критерий Краскела – Уоллиса равен 1,126; $p = 0,569$) и характером течения заболевания (критерий Краскела – Уоллиса равен 2,342; $p = 0,310$) нет. Установлена положительная связь нейропептида Y с РРЛ ($R = 0,331$; $p = 0,002$), пептидом YY ($R = 0,529$; $p < 0,001$). Корреляционный анализ выявил тенденцию к более высокому содержанию нейропептида Y у пациентов с низким уровнем адипонектина, однако эта связь не была статистически значима ($R = p$; $R = 0,068$). Не было выявлено статистической связи между содержанием исследуемых нейропептидных гормонов с воспалительными лабораторными маркерами: пептид YY с ФНО- α ($R = 0,197$; $p = 0,234$), ИЛ-6 ($R = -0,022$; $p = 0,892$), СРБ ($R = 0,105$; $p = 0,524$); нейропептид Y с ФНО- α ($R = 0,006$; $p = 0,824$), ИЛ-6 ($R = 0,13$; $p = 0,430$), СРБ ($R = -0,014$; $p = 0,898$).

Уровень НОМА-IR у пациентов с динапенией (0,8; (0,2; 1,7)) был значимо выше в сравнении с пациентами без динапении (0,2 (0,1; 0,5)); для критерия Манна – Уитни $p = 0,026$.

Как было продемонстрировано в предшествующей работе [16], уровень СРБ у пациентов с динапенией (10,7 (4,020; 14,400)) был значимо выше, чем у пациентов без динапении (3,430 (0,860; 11,198)); для критерия Манна – Уитни $p = 0,006$ (рис.).

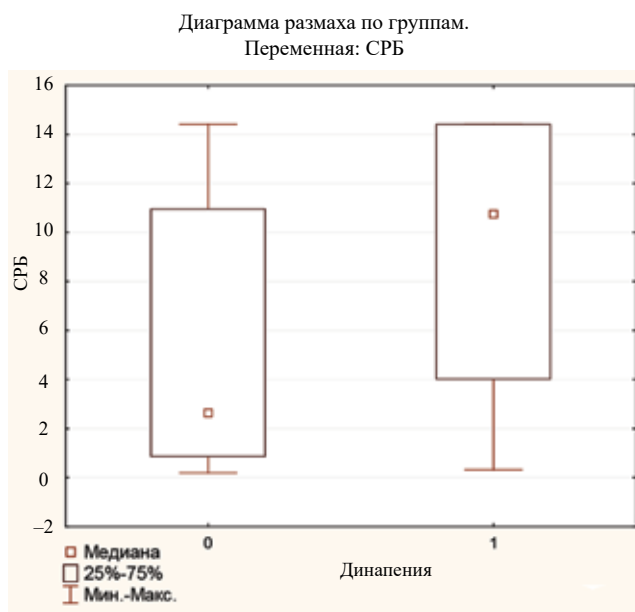


Рисунок. Содержание С-реактивного белка у пациентов с ЖК с динапенией и без динапении

ОБСУЖДЕНИЕ

Наше исследование продемонстрировало, что у $54 \pm 5,6\%$ пациентов с ЖК и динапенией наблюдается избыточная масса тела или ожирение, при этом среди пациентов с динапенией $65,4 \pm 9,3\%$ пациентов были молодого возраста по критериям ВОЗ (молочнее 45 лет). Динапения у них связана с повышением уровня СРБ, инсулинорезистентностью и более высокими значениями нейропептида Y. Выявлена положительная корреляционная связь нейропептида Y с потреблением простых углеводов и алкогольных напитков. Зависимости между содержанием нейропептида Y с активностью ЖК, локализацией патологического процесса в толстой кишке и характером течения заболевания не выявлено. Установлена положительная связь нейропептида Y с уровнем рецепторов лептина, пептидом YY. Корреляционный анализ выявил тенденцию к более высокому содержанию нейропептида Y у пациентов с низким уровнем адипонектина, однако эта связь не была статистически значима.

В результатах предыдущего исследования нами продемонстрирована корреляционная связь динапении у больных ЖК с нутритивной недостаточностью, низкой физической активностью, искусственным вскармливанием в младенчестве и воспалением в виде повышения уровня СРБ [16]. Результаты настоящего исследования дополняют предыдущее выявленной связью динапении с инсулинорезистентностью. Мы акцентируем внимание на том, что большинство обследованных пациентов с динапенией имеют избыточную массу тела или ожирение. В период болезни у пациентов снижается физическая активность, что в совокупности с аутоиммунным воспалительным фоном приводит не только к преждевременному появлению динапении, но и возможному развитию инсулинорезистентности. Грубое нарушение баланса в энергообмене вследствие недостатка пищевых ресурсов, употребления продуктов с высоким гликемическим индексом, снижения физической активности и хронического системного воспаления приводит к запуску механизмов деградации белков [21].

Повышение уровня нейропептида Y у пациентов с ЖК и динапенией, саркопенией и саркопеническим ожирением требует изучения и диктует необходимость дальнейшего всестороннего разбора, в частности анализа вклада нейропептида Y в механизмы деградации белка, липогенеза и гомеостаза метаболизма, что может быть использовано в эффективных стратегиях курации и лечения пациентов. На сегодняшний день известно, что нейропептид Y является мощным стимулятором аппетита и провоспалитель-

ным нейрогормоном/медиатором, секреция которого осуществляется не только в гипоталамусе, но и в периферической нервной системе, в частности в энтеральных нейронах.

Описаны физиологические эффекты нейропептида Y в уменьшении энергетических расходов организма [22], снижении моторики желудочно-кишечного тракта (нейропептид Y и пептид YY являются медиаторами подвздошного тормоза); ингибировании желудочной, желчной и панкреатической секреции; взаимодействии иммунной и энтеральной нервной систем [23]. Предполагаем, что у пациентов с динапенией значимо более высокие показатели нейропептида Y связаны с потребностью организма в снижении энергетических расходов. Корреляционная связь нейропептида Y у пациентов с динапенией и потребления простых углеводов указывает на орексигенный эффект данного пептида с возможностью быстрого восстановления энергетического баланса.

Наше исследование демонстрирует, что уровень сувороточного нейропептида Y не превышает референтные значения у пациентов с ЯК как с динапенией, так и без нее. Это согласуется с результатами исследования ученых из госпиталя Регенбурга (Германия) [24], которые указывают на отсутствие активации гипоталамуса через вегетативную нервную систему в результате аутоиммунного воспалительного процесса при ЯК.

Существует и другая точка зрения: исследовательская группа под руководством М. El-Salhy на протяжении многих лет изучала роль нейропептида Y в патогенезе функциональной и органической патологии толстой кишки [25, 26]. По мнению ученых, изменение экспрессии нейропептидов при ВЗК играет ключевую роль в патогенезе вследствие увеличения плотности нейропептид Y-позитивных волокон и нейронов энтеральной нервной системы, что при взаимодействии с иммунными клетками оказывает провоспалительное действие. Исследователи предположили: воздействие на экспрессию нейропептида Y может стать эффективной стратегией терапии ВЗК. В исследовании, проведенном в Корее [27], продемонстрировано, что повышение экспрессии нейропептида Y при ВЗК может отражать контррегуляторную реакцию на анорексию, вызванную воспалением, поскольку нейропептид Y является одним из самых мощных орексигенных пептидов. В обзоре М. Botelho приводятся данные о противовоспалительном действии нейропептида Y [28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном исследовании впервые продемонстрирована связь динапении с инсулинорези-

стентностью у пациентов с ЯК. Примечательно, что большинство пациентов с ЯК и динапенией были молодого возраста. Это указывает на ее преждевременное развитие при данной патологии. Связь нейропептида Y с провоспалительными цитокинами (СРБ, ФНО-α и ИЛ-6), с активностью заболевания, локализацией патологического процесса, характером течения заболевания не установлена.

У пациентов с динапенией, согласно данным нашего исследования, уровень нейропептида Y выше, чем у пациентов без динапении, что, вероятно, связано с регуляцией энергетического баланса, гомеостазом глюкозы и инсулина. Вопрос о вкладе центральной метаболической регуляции и экспрессии нейропептида Y в патогенез саркопении, динапении и саркопенического ожирения в целом и у пациентов с ЯК в частности требует дальнейшего изучения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Ng S.C., Shi H.Y., Hamidi N., Underwood F.E., Tang W., Benchimol E.I. et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: A systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017;390(10114):2769–2778.
2. Бикбаева Г.Р., Ливзан М.А., Шмурыгина Е.А., Михалева Л.В. Избыточный вес и ожирение у больного язвенным колитом: встречаемость и ассоциации. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;(10):33–38. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-182-10-33-38.
3. Bischoff S.C., Barazzoni R., Busetto L., Campmans-Kuijpers M., Cardinale V., Chermesh I. et al. European guideline on obesity care in patients with gastrointestinal and liver diseases – Joint European Society for Clinical Nutrition and Metabolism / United European Gastroenterology guideline. *United European Gastroenterol. J.* 2022;10(7):663–720. DOI: 10.1002/ueg2.12280.
4. Бикбаева Г.Р., Ливзан М.А., Лисютенко Н.С., Мартыненко О.В., Индутный А.В. Распространенность избыточной массы тела и ожирения у больных язвенным колитом: исследование случай–контроль. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2023;(4):6–11. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-212-4-6-11.
5. Michalak A., Kasztelan-Szczerbińska B., Cichoż-Lach H. Impact of Obesity on the Course of Management of Inflammatory Bowel Disease-A Review. *Nutrients*. 2022;14(19):3983. DOI: 10.3390/nu14193983.
6. Bryant R.V., Schultz C.G., Ooi S., Goess C., Costello S.P., Vincent A.D. et al. Obesity in inflammatory bowel disease: gains in adiposity despite high prevalence of myopenia and osteopenia. *Nutrients*. 2018;10(9):1192. DOI: 10.3390/nu10091192.
7. Маев И.В., Шельгин Ю.А., Скалинская М.И., Веселов А.В., Сказыбаева Е.В., Расмагина И.А. и др. Патоморфоз воспалительных заболеваний кишечника. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2020;75(1):27–35. DOI: 10.15690/vramn1219.
8. Kaplan G.G., Windsor J.W. The four epidemiological stages in the global evolution of inflammatory bowel disease. *Nat. Rev.*

- Gastroenterol. Hepatol.* 2021;18(1):56–66. DOI: 10.1038/s41575-020-00360-x.
9. He J., Zhang S., Qiu Y., Liu F., Liu Z., Tan J. et al. Ulcerative colitis increases risk of hypertension in a UK biobank cohort study. *United European Gastroenterol. J.* 2023;11(1):19–30. DOI: 10.1002/ueg2.12351.
10. Dhaliwal A., Quinlan J.I., Overthrow K., Greig C., Lord J.M., Armstrong M.J. et al. Sarcopenia in inflammatory bowel disease: a narrative overview. *Nutrients.* 2021;13(2):656. DOI: 10.3390/nu13020656.
11. Ge X., Xia J., Wu Y., Ye L., Liu W., Qi W. et al. Sarcopenia assessed by computed tomography is associated with colectomy in patients with acute severe ulcerative colitis. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2022;76(3):410–418. DOI: 10.1038/s41430-021-00953-y.
12. Ryan E., McNicholas D., Creavin B., Kelly M.E., Walsh T., Beddy D. Sarcopenia and inflammatory bowel disease: a systematic review. *Inflamm. Bowel Dis.* 2019;25(1):67–73. DOI: 10.1093/ibd/izy212.
13. Peake J.M., Della Gatta P., Suzuki K., Nieman D.C. Cytokine expression and secretion by skeletal muscle cells: regulatory mechanisms and exercise effects. *Exerc. Immunol. Rev.* 2015;21:8–25.
14. Бикбаева 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. DOI: 10.20538/1682-0363-2023-3-88-97.
15. Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J., Boirie Y., Bruyère O., Cederholm T. et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019;48(1):16–31. DOI: 10.1093/ageing/afy169.
16. Бикбаева Г.Р., Ливзан М.А., Драпкина О.М., Лисютенко Н.С., Романюк А.Е. Саркопения и динапения у больных язвенным колитом (кросс-секционное обсервационное исследование). *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2024;79(2):112–122. DOI: 10.15690/vramn17389.
17. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Белоусова Е.А., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.А., Ачкасов С.И. и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению язвенного колита. *Колопроктология.* 2019;18(4):7–36. DOI: 10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36.
18. CINDI dietary guide. Document EUR/00/5018028, E70041R. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2003:42.
19. Chapman J.M., Reeder L.G., Massey F.J. Jr., E. Borun R., Picken B., Browning G.G. et al. Relationships of stress, tranquilizers, and serum cholesterol levels in a sample population under study for coronary heart disease. *Am. J. Epidemiol.* 1966;83(3):537–547. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a120605.
20. Кардиоваскулярный риск у больных язвенным колитом: технология поддержки врачебных решений: карточка проекта фундаментальных и поисковых научных исследований, поддержанного Российским научным фондом. № 23-25-10035. URL: <https://rscf.ru/project/23-25-10035/>
21. Ткачук В.А., Воротников А.В. Молекулярные механизмы развития резистентности к инсулину. *Сахарный диабет.* 2014;17(2):29–40. DOI: 10.14341/DM2014229-40.
22. Lee N.J., Orah J., Qi Y., Enriquez R.F., Tasan R., Herzog H. Altered function of arcuate leptin receptor expressing neuropeptide Y neurons depending on energy balance. *Mol. Metab.* 2023;76:101790. DOI: 10.1016/j.molmet.2023.101790.
23. Листопадова А.П., Петренко Ю.В. Нейропептид Y: физиологическая роль и клиническое значение. *Медицина: теория и практика.* 2018;3(Прил.):157–162.
24. Straub R.H., Herfarth H., Falk W., Andus T., Schölmerich J. Uncoupling of the sympathetic nervous system and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in inflammatory bowel disease? *J. Neuroimmunol.* 2002;126(1-2):116–125. DOI: 10.1016/S0165-5728(02)00047-4.
25. El-Salhy M., Mazzawi T., Gundersen D., Hatlebakk J.G., Hausken T. The role of peptide YY in gastrointestinal diseases and disorders. *Int. J. Mol. Med.* 2013;31(2):275–282. DOI: 10.3892/ijmm.2012.1222.
26. El-Salhy M., Hausken T. The role of the neuropeptide Y (NPY) family in the pathophysiology of inflammatory bowel disease (IBD). *Neuropeptides.* 2016;55:137–144. DOI: 10.1016/j.npep.2015.09.005.
27. Lee Y., Im E. Immunomodulatory role of neuropeptide Y in intestinal inflammation. *Yakhak Hoeji.* 2023;67(1):1–7. DOI: 10.17480/psk.2023.67.1.1.
28. Botelho M., Cavadas C. Neuropeptide Y: an anti-aging player? *Trends Neurosci.* 2015;38(11):701–711. DOI: 10.1016/j.tins.2015.08.012.

Вклад авторов

Ливзан М.А., Бикбаева Г.Р. – разработка концепции и дизайна, обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания. Лисютенко Н.С., Бикбаева Г.Р., Романюк А.Е., Бондаренко А.А. – анализ и интерпретация данных. Ливзан М.А. – окончательное утверждение для публикации рукописи.

Информация об авторах

Бикбаева Галия Равильевна – канд. мед. наук, доцент, кафедра 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>

Лисютенко Наталья Сергеевна – канд. мед. наук, кафедра госпитальной терапии, эндокринологии, ОмГМУ, г. Омск, n.labuzina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4088-240>

Романюк Алиса Евгеньевна – студентка, лечебный факультет, ОмГМУ, г. Омск, romalisa00@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6308-4377>

Бондаренко Анастасия Андреевна – врач, отделение гастроэнтерологии, ОКБ, г. Омск, kise-1995@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0009-9761-9101>

(✉) **Бондаренко Анастасия Андреевна**, kise-1995@mail.ru

Поступила в редакцию 22.07.2024;
одобрена после рецензирования 27.11.2024;
принята к публикации 28.11.2024

УДК 618.19-006.6-033.2:616.428:577.218]-073.916

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-14-21>

Радионуклидная визуализация экспрессии HER2/neu в метастатических аксиллярных лимфатических узлах у больных раком молочной железы: сравнение эффективности препаратов $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-ADAPT6}$ и $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-(HE)}_3\text{-G3}$

Брагина О.Д.^{1,2}, Таширева Л.А.¹, Гарбуков Е.Ю.¹, Вострикова М.А.¹, Романова А.А.¹, Деев С.М.^{2,3,5}, Бородин М.Е.⁴, Чернов В.И.^{1,2,5}

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

² Национальный исследовательский Томский политехнический университет (НИ ТПУ)
Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 30

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

⁴ Московский научно-исследовательский онкологический институт (МНИОИ) им. П.А. Герцена – филиал НМИЦ радиологии
Россия, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3

⁵ Национальный исследовательский центр (НИЦ) «Курчатовский институт»
Россия, 123098, г. Москва, пл. Академика Курчатова, 1

РЕЗЮМЕ

Цель. Провести прямой сравнительный анализ данных однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с препаратами $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-ADAPT6}$ и $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-(HE)}_3\text{-G3}$ у больных раком молочной железы (РМЖ) с HER2-позитивными метастазами в аксиллярные лимфатические узлы.

Материалы и методы. В анализ включены восемь больных РМЖ с HER2-позитивными метастазами в аксиллярные лимфатические узлы (мАЛУ) до начала системного лечения. Всем больным последовательно проводилось введение препаратов $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-ADAPT6}$ (500 мкг) и $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-(HE)}_3\text{-G3}$ (3 000 мкг) с интервалом 3–4 дня. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография органов грудной клетки и верхнего этажа брюшной полости проводилась через 2 ч для $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-ADAPT6}$ и через 4 ч для $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-(HE)}_3\text{-G3}$. Оценка накопления соединений выполнялась путем измерения максимального стандартного захвата (SUV_{max}) в метастатических аксиллярных лимфоузлах, проекции контралатеральной аксиллярной области, проекций печени, широчайшей мышцы спины и селезенки. Дополнительно у каждой больной рассчитывались такие параметры, как мАЛУ/фон и мАЛУ/референсные органы.

Результаты. Сравнение соотношения мАЛУ/фон выявило преимущество препарата $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-ADAPT6}$ (38,93 (16,56–56,02)) над $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-(HE)}_3\text{-G3}$ (19,39 (8,43–34,52)), $p = 0,0391$. Сравнительный анализ аккумуляции изучаемых радиофармпрепаратов в референсных органах продемонстрировал более высокий SUV_{max} в печени и селезенке для $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-(HE)}_3\text{-G3}$ (4,44 (2,85–9,08) и 2,47 (1,28–4,41) соответственно), чем при использовании $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-ADAPT6}$ (2,98 (1,96–3,65) и 0,43 (0,14–0,62) соответственно), $p = 0,01$ и $p = 0,04$. Сравнение соотношений SUV_{max} в мАЛУ и референсных органах показало более высокие значения параметра мАЛУ/селезенка для препарата $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-ADAPT6}$ (5,93 (1,04–11,85)) по сравнению с $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-(HE)}_3\text{-G3}$ (1,83 (0,46–4,54)), $p = 0,02$.

✉ Брагина Ольга Дмитриевна, bragina_od@mail.ru

Заключение. По результатам выполненного анализа выявлено диагностическое преимущество препарата [^{99m}Tc]Tc-ADAPT6 для детекции HER2 статуса в метастатических лимфатических узлах у больных РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, ADAPT6, DARPInG3, радионуклидная диагностика

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

Источник финансирования. Работы поддержаны грантом Министерства науки и высшего образования РФ № 075-15-2024-536.

Соответствие принципам этики. Все лица подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике НИИ онкологии Томского НИМЦ (протокол № 26 от 15.02.2022, протокол № 4 от 04.03.2022).

Для цитирования: Брагина О.Д., Таширева Л.А., Гарбуков Е.Ю., Вострикова М.А., Романова А.А., Девев С.М., Бородин М.Е., Чернов В.И. Радионуклидная визуализация экспрессии HER2/neu в метастатических аксиллярных лимфатических узлах у больных раком молочной железы: сравнение эффективности препаратов [^{99m}Tc]Tc-ADAPT6 и [^{99m}Tc]Tc-(HE) $_3$ -G3. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(1):14–21. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-14-21>.

Radionuclide imaging of HER2/neu expression in metastatic axillary lymph nodes in breast cancer patients: comparing the efficacy of [^{99m}Tc]Tc-ADAPT6 and [^{99m}Tc]Tc-(HE) $_3$ -G3

Bragina O.D.^{1,2}, Tashireva L.A.¹, Garbukov E.Yu.¹, Vostrikova M.A.¹, Romanova A.A.¹, Deyev S.M.^{2,3,5}, Borodina M.E.⁴, Chernov V.I.^{1,2,5}

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

² National Research Tomsk Polytechnic University (NR TPU) 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 P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute 3, 2nd Botkinsky Proyezd Str., Moscow, 125284, Russian Federation

⁵ National Research Center «Kurchatov Institute» 1, Akademika Kurchatova Str., Moscow, 123098, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To conduct a direct comparative analysis of single-photon emission computed tomography (SPECT-CT) with [^{99m}Tc]Tc-ADAPT6 and [^{99m}Tc]Tc-(HE) $_3$ -G3 in patients with HER2-positive breast cancer (BC) with axillary lymph node metastases.

Materials and methods. The analysis included 8 patients with HER2-positive BC with axillary lymph node metastases before the systemic treatment. All patients were injected with [^{99m}Tc]Tc-ADAPT6 (500 μg) and [^{99m}Tc]Tc-(HE) $_3$ -G3 (3,000 μg) with an interval of 3–4 days. The SPECT-CT scans of the chest and upper abdomen were performed after 2 hours for [^{99m}Tc]Tc-ADAPT6 and after 4 hours for [^{99m}Tc]Tc-(HE) $_3$ -G3. The accumulation of radiopharmaceuticals was assessed by measuring the maximum standardized uptake values (SUV_{max}) in metastatic axillary lymph nodes, projections of the contralateral axillary lymph nodes, liver, latissimus dorsi muscle, and spleen. Additionally, mALN-to-background and mALN-to-reference organs ratios were calculated for each patient.

Results. Comparison of the mALN-to-background ratio revealed the advantage of [^{99m}Tc]Tc-ADAPT6 (38.93 (16.56–56.02)) over [^{99m}Tc]Tc-(HE) $_3$ -G3 (19.39 (8.43–34.52)), $p = 0.0391$. The comparative analysis of the accumulation of the studied radiopharmaceuticals in the reference organs demonstrated higher SUV_{max} for [^{99m}Tc]Tc-(HE) $_3$ -G3 in the liver and spleen (4.44 (2.85–9.08) and 2.47 (1.28–4.41), respectively) than for [^{99m}Tc]Tc-

ADAPT6 (2.98 (1.96–3.65) and 0.43 (0.14–0.62), respectively), $p = 0.01$ and $p = 0.04$. Comparison of the SUV_{max} ratios in mALN and reference organs showed higher values of mALN / spleen for $[^{99m}Tc]Tc$ -ADAPT6 (5.93 (1.04–11.85)) compared to $[^{99m}Tc]Tc$ -(HE)₃-G3 (1.83 (0.46–4.54)), $p = 0.02$.

Conclusion. According to the results of the performed analysis, the diagnostic advantage of $[^{99m}Tc]Tc$ -ADEPT6 for the detection of HER2/neu expression in metastatic lymph nodes in breast cancer patients was revealed.

Keywords: breast cancer, ADAPT6, DARPInG3, radionuclide diagnosis

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 work was performed at the expense of the grant from the Russian Ministry of Science and Higher Education No. 075-15-2024-536.

Conformity with the principles of ethics. All patients signed an informed consent to participate in the study. Committee on biomedical ethics of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Protocol No. 26 of 15.02.2022, Protocol No. 4 of 04.03.2022).

For citation: Bragina O.D., Tashireva L.A., Garbukov E.Yu., Vostrikova M.A., Romanova A.A., Deyev S.M., Borodina M.E., Chernov V.I. Radionuclide imaging of HER2/neu expression in metastatic axillary lymph nodes in breast cancer patients: comparing the efficacy of $[^{99m}Tc]Tc$ -ADAPT6 and $[^{99m}Tc]Tc$ -(HE)₃-G₃. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(1):14–21. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-14-21>.

ВВЕДЕНИЕ

Определение состояния регионарных лимфатических узлов является обязательным этапом догоспитальной диагностики у больных раком молочной железы (РМЖ). Данная информация необходима прежде всего для планирования оптимального объема локального и системного лечения для достижения лучших показателей общей и безрецидивной выживаемости [1]. К сожалению, существующие диагностические методики, такие как ультразвуковое исследование (УЗИ), маммография, компьютерная томография, не являются оптимальными и обеспечивают достаточно высокую вероятность ложноположительных и ложноотрицательных результатов [2–4].

Например, доказано, что чувствительность и специфичность УЗИ напрямую зависят от биологического подтипа опухоли. Так, по данным R. Helfgott и соавт., минимальный уровень чувствительности УЗИ в оценке статуса лимфатических узлов отмечен у больных с люминальным HER2-негативным раком (менее 40%), а максимальная – для трижды негативного и HER2-позитивного подтипов (68,8 и 71,4% соответственно) [3]. Помимо этого, стремительно развивающиеся технологии и требования в клинической медицине создают необходимость не просто анатомической детекции, но и оценки молекулярного профиля опухолевых очагов для персонализации системной терапии у больных РМЖ [1, 2].

Изучение молекулярного профиля выявленных метастатических изменений особенно актуально не только ввиду необходимости выполнения допол-

нительной инвазивной (порой трудновыполнимой) диагностической манипуляции, а также в свете существующей межопухолевой гетерогенности, обуславливающей различие молекулярных характеристик первичной опухоли и метастатических очагов [5]. Так, по данным литературы, несоответствие рецепторного статуса первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов может достигать 30% для рецепторов эстрогена, 20% для рецепторов прогестерона и 15% – для HER2/neu [6].

Одним из вариантов решения данной клинической проблемы является изучение возможностей таргетной радионуклидной визуализации в отношении определенной молекулярной мишени [7]. В качестве «нацеливающего» модуля наибольшую эффективность продемонстрировали альтернативные каркасные протеины, характеризующиеся высокой специфичностью и аффинностью к таргетному антигену, низкой токсичностью, а также быстрым выведением из организма пациента после введения, что существенно сокращает время от момента инъекции препарата до начала выполнения диагностической процедуры [8]. Одним из вариантов таргетного взаимодействия может служить рецептор эпидермального фактора роста 2-го типа (HER2/neu), гиперэкспрессия которого встречается у 20–30% больных РМЖ и требует назначение таргетной терапии [9].

В рамках II фазы клинических исследований на базе отделения радионуклидной терапии и диагностики НИИ онкологии Томского НИМЦ было проведено изучение возможности использования радиофармпрепаратов (РФП) $[^{99m}Tc]Tc$ -ADAPT6 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05412446) и $[^{99m}Tc]Tc$ -(HE)₃-G3

(ClinicalTrials.gov Identifier: NCT15122022) для оценки статуса HER2/neu в метастатических аксиллярных лимфатических узлах (МАЛУ) у больных раком молочной железы, по результатам которых в обоих случаях отмечалась их эффективность ($p < 0,05$, тест Манна – Уитни) [10, 11].

Целью настоящего исследования является проведение прямого сравнительного анализа данных одноконтрастной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ/КТ) с препаратами $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-ADAPT6}$ и $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-(HE)}_3\text{-G3}$ у больных раком молочной железы с HER2-позитивными метастазами в аксиллярных лимфатических узлах (МАЛУ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В анализ включены восемь больных раком молочной железы с HER2-позитивными метастазами в аксиллярные лимфатические узлы до начала системного лечения. Все лица подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Всем больным последовательно проводилось введение препаратов $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-ADAPT6}$ и $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-(HE)}_3\text{-G3}$ с интервалом 3–4 дня.

Пациенткам выполнялось морфологическое и иммуногистохимическое исследование биопсийного материала опухолевой ткани аксиллярного лимфатического узла. Положительной считалась экспрессия HER2/neu 3+ по данным иммуногистохимии (ИГХ) или 2+ с положительным FISH-анализом (флуоресцентная гибридизация *in situ*), к отрицательным относились случаи с экспрессией рецептора 0 и 1+ по ИГХ исследованию, что соответствовало критериями ASCO/CAP (American Society of Clinical Oncology and the College of American Pathologists) от 2018 г. [12]. Измерение размеров лимфатических узлов осуществлялось с использованием ультразвукового метода до начала системного лечения и забора биопсийного материала.

Таблица

Накопление препаратов $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-(HE)}_3\text{-G3}$ и $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-ADAPT6}$ в метастатических HER2-позитивных аксиллярных лимфатических узлах (SUV _{max}), референсных органах и соотношения МАЛУ/референсные органы у больных РМЖ									
№	SUV _{max} (МАЛУ)	SUV _{max} (фон МАЛУ)	МАЛУ/ фон	SUV _{max} (печень)	SUV _{max} (ШМС)	SUV _{max} (селезенка)	МАЛУ/ печень	МАЛУ/ ШМС	МАЛУ/селе- зенка
$[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-(HE)}_3\text{-G3}$									
1	1,8	0,3	6,7	9,1	0,3	4,0	0,2	6,2	0,5
2	2,6	0,2	15,2	5,2	0,3	2,5	0,5	8,6	1,0
3	2,2	0,2	13,5	3,0	0,3	1,3	0,7	6,2	1,7
4	10,7	0,3	33,3	4,7	0,4	2,5	2,3	26,0	4,3
5	8,7	0,3	34,9	5,7	0,4	2,1	1,5	21,3	4,2
6	2,4	0,4	5,9	4,1	0,2	1,7	0,6	10,9	1,5
7	14,0	0,3	41,2	2,9	0,5	3,1	4,9	25,9	4,5
8	8,7	0,4	23,5	3,4	0,3	4,4	2,6	27,2	1,9
$[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-ADAPT6}$									
1	14,6	0,4	39,6	3,7	0,1	2,5	4,0	104,6	5,9
2	4,7	0,2	21,4	1,9	0,3	0,8	2,4	16,2	5,9
3	4,3	0,3	14,9	2,7	0,6	1,9	1,6	7	2,2
4	6,5	0,1	59,3	3,2	0,4	0,6	2,1	14,8	11,9
5	2,9	0,2	13,7	2,9	0,5	1,7	6	1,7	1,0
6	14,6	0,4	38,3	3,1	0,6	1,4	4,7	25,1	10,5
7	8,6	0,1	107,8	2,7	0,4	1,1	3,2	20,5	8,1
8	16,7	0,4	46,3	3,5	0,4	2,9	4,9	40,6	5,7

Примечание. МАЛУ – метастатический аксиллярный лимфатический узел; ШМС – широчайшая мышца спины.

Приготовление препаратов $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-(HE)}_3\text{-G3}$ и $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-ADAPT6}$ осуществлялось по описанной ранее трикарбонильной методике в стерильных условиях на базе отделения радионуклидной терапии и диагностики НИИ онкологии Томского НИМЦ непосредственно перед внутривенным введением. Дозировка для $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-(HE)}_3\text{-G3}$ составила 3 000 мкг и 500 мкг для $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-ADAPT6}$.

Исследование в объеме ОФЭКТ/КТ органов грудной клетки и верхнего этажа брюшной полости проводилось у всех больных через 2 ч после введения препарата $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-ADAPT6}$ и через 4 ч после введения $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-(HE)}_3\text{-G3}$. Оценка накопления соединений выполнялась путем измерения максимального стандартного захвата (SUV_{max}) в следующих анатомических структурах: метастатических аксилляр-

ных лимфоузлах, проекции контралатеральной аксиллярной области, проекций референсных органов (печень, широчайшая мышца спины и селезенка). Дополнительно у каждой больной рассчитывались такие параметры, как МАЛУ/фон и МАЛУ/референсные органы. SUV_{max} определялся в самом крупном МАЛУ, по анатомическому расположению соответствующему описанию УЗИ и забору биопсийного материала (см. таблицу).

Для анализа и визуализации данных использовано программное обеспечение Prism 10 (GraphPad, США). Значения накопления препаратов представлены в виде медианы верхнего и нижнего квартилей ($Me (Q_1-Q_3)$). Непараметрический парный тест Вилкоксона использовался для определения значимости различий между значением накопления двух препаратов. Различия считались достоверными при значении уровня $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты иммуногистохимического анализа показали HER2-позитивный статус в метастатических аксиллярных лимфатических узлах у всех больных, вошедших в исследование. Полученные данные были сопоставимы с результатами радионуклидных исследований с обоими изучаемыми препаратами. Средний размер лимфатических узлов был равен $20,5 \pm 4,2$ мм.

Сравнение накопления препаратов показало сопоставимые уровни SUV_{max} в метастатических аксиллярных лимфатических узлах для $[^{99m}Tc]Tc-ADAPT6$ 7,57 (4,43–14,62) и для $[^{99m}Tc]Tc-(HE)_3-G3$ 5,65 (2,22–10,18) ($p = 0,4609$). Сравнение соотношения МАЛУ/фон выявило преимущество препарата $[^{99m}Tc]Tc-ADAPT6$ (38,93 (16,56–56,02)) над $[^{99m}Tc]Tc-(HE)_3-G3$ (19,39 (8,43–34,52), $p = 0,0391$) (рис. 1).

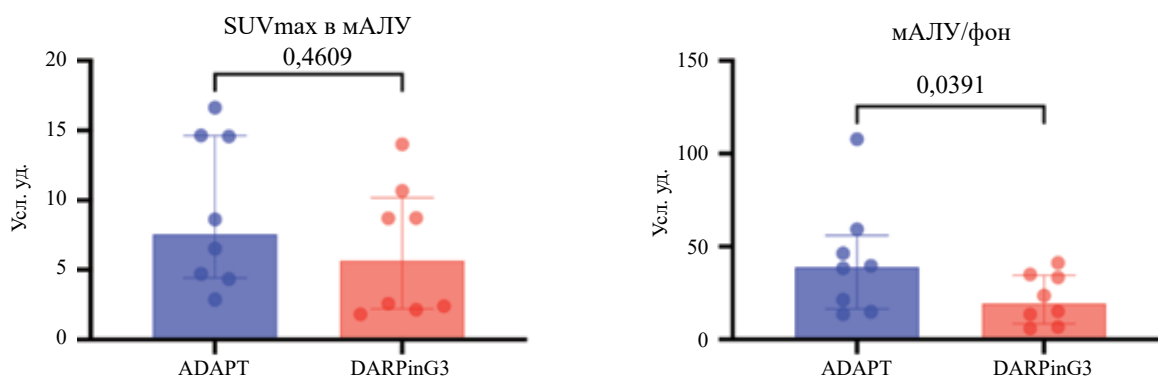


Рис. 1. SUV_{max} в МАЛУ и соотношение МАЛУ/фон при использовании препаратов $[^{99m}Tc]Tc-ADAPT6$ и $[^{99m}Tc]Tc-(HE)_3-G3$ у больных HER2-позитивным РМЖ

Сравнительный анализ аккумуляции изучаемых РФП в референсных органах продемонстрировал более высокий SUV_{max} в печени и селезенке для $[^{99m}Tc]Tc-(HE)_3-G3$ (4,44 (2,85–9,08) и 2,47 (1,28–4,41) соответственно), чем при использовании $[^{99m}Tc]Tc-ADAPT6$ (2,98 (1,96–3,65) и 0,43 (0,14–0,62) соответственно, $p = 0,01$ и $p = 0,04$). Изучение накопления $[^{99m}Tc]Tc-ADAPT6$ (0,43 (0,14–0,6)) и $[^{99m}Tc]Tc-(HE)_3-G3$ (0,33 (0,22–0,54)) в проекции селезенки различий не выявило ($p = 0,5$) (рис. 2).

Тс-ADAPT6 (2,98 (1,96–3,65) и 0,43 (0,14–0,62) соответственно, $p = 0,01$ и $p = 0,04$). Изучение накопления $[^{99m}Tc]Tc-ADAPT6$ (0,43 (0,14–0,6)) и $[^{99m}Tc]Tc-(HE)_3-G3$ (0,33 (0,22–0,54)) в проекции селезенки различий не выявило ($p = 0,5$) (рис. 2).

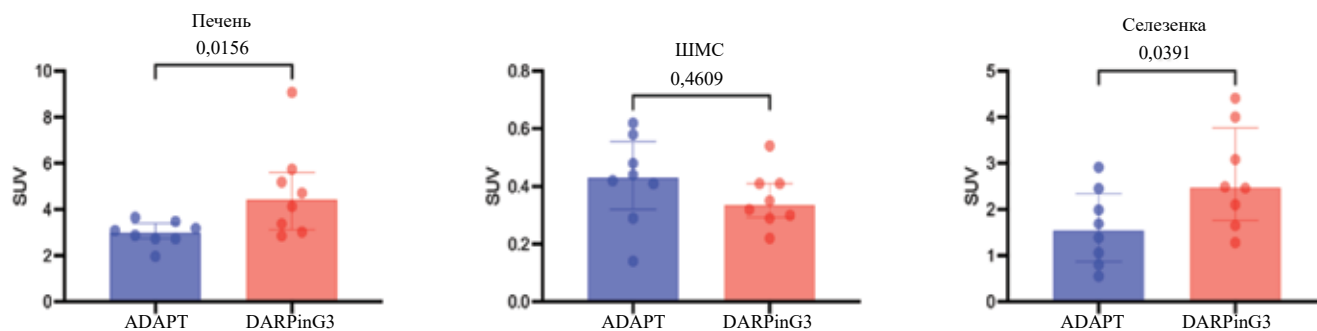


Рис. 2. SUV_{max} в печени, широчайшей мышце спины и селезенке при использовании препаратов $[^{99m}Tc]Tc-ADAPT6$ и $[^{99m}Tc]Tc-(HE)_3-G3$ у больных HER2-позитивным РМЖ

Сравнение соотношений SUVmax в МАЛУ и референсных органах показало более высокие значения параметра МАЛУ/селезенка для препарата $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-ADAPT6}$ (5,93 (1,04–11,85)) по сравнению с $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-(HE)}_3\text{-G3}$ (1,83 (0,46–4,54), $p = 0,02$). Срав-

нение соотношений МАЛУ/печень (3,58 (1,58–6,00) и 1,12 (0,20–4,91) соответственно) и МАЛУ/ШМС (18,37 (1,70–104,6) и 16,12 (6,17–27,22) соответственно) различий для изучаемых препаратов не выявило ($p = 0,06$ и 0,55 соответственно) (рис. 3).

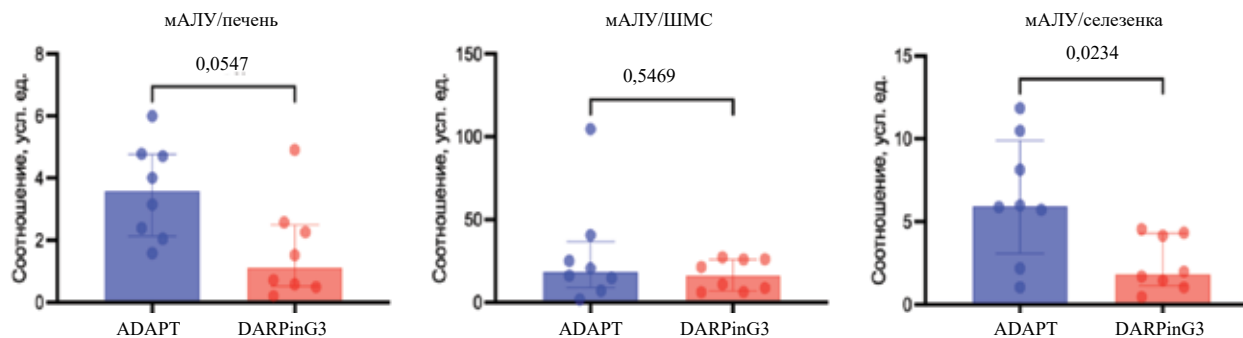


Рис. 3. Соотношения МАЛУ/печень, МАЛУ/ШМС и МАЛУ/селезенка при использовании препаратов $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-ADAPT6}$ и $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-(HE)}_3\text{-G3}$ у больных HER2-позитивным РМЖ

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на усовершенствование аппаратных методов визуализации, проблема оценки состояния регионарных лимфатических узлов у больных РМЖ остается нерешенной. Особенно актуальной данная задача является на догоспитальном этапе диагностики, требующем получения наиболее точной информации для определения адекватной локальной и системной тактики лечения. Одним из вариантов анатомической детекции и молекулярного типирования выявленных очагов (первичной опухоли и метастатических очагов) является расширение объема радиоизотопных методов исследования и ориентирование на таргетную молекулярную визуализацию. Подобное направление, основанное на использовании РФП, тропных к определенной молекулярной мишени, получило особую популярность в течение последних 10 лет. Именно в этот период началось активное использование альтернативных каркасных протеинов в качестве «нацеливающих» модулей и их клиническое тестирование для тераностики онкологических заболеваний.

Большим опытом по проведению клинических исследований по диагностике злокачественных образований с использованием меченных каркасных протеинов обладает отделение радионуклидной терапии и диагностики НИИ онкологии Томского НИМЦ [13]. Особенно широкое распространение получили исследования по изучению РФП, тропных к рецептору эпидермального фактора роста 2-го типа. Так, в коллаборации с Национальным исследовательским Томским политехническим уни-

верситетом, Институтом биоорганической химии им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова (г. Москва) и Уппсальским университетом (Швеция) выполнена I фаза клинических исследований таких препаратов, как $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-ADAPT6}$ (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03991260 и ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05412446), $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-(HE)}_3\text{-G3}$ (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05695859) и $^{99m}\text{Tc-ZHER2:41071}$ (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05203497) у больных раком молочной железы, которые продемонстрировали возможность определения статуса HER2/neu в первичной опухоли [14, 15].

Полученные результаты и накопленный опыт позволили расширить объем изучаемых клинических характеристик с препаратами $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-ADAPT6}$ и $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-(HE)}_3\text{-G3}$ для определения диагностических алгоритмов в анатомическом стадировании метастатических аксиллярных лимфатических узлов и оценки их молекулярных характеристик [10, 11].

Полученные в настоящей работе результаты практически полностью дублируют выполненное в рамках II фазы клинических исследований прямое сравнение препаратов $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-ADAPT6}$ и $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-(HE)}_3\text{-G3}$ в эффективности детекции статуса HER2/neu в первичной опухоли молочной железы [16, 17]. Наряду с этим, анализируя данные обоих исследований, очевидно, что соединение $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-ADAPT6}$ обладает большей диагностической точностью в типировании статуса HER2/neu в первичных опухолях и метастазах в регионарные лимфатические узлы, что может найти широкое применение в клинической практике. В то же время препарат

[^{99m}Tc]Tc-(HE)₃-G3 может использоваться в динамической оценке опухолевого процесса на фоне проведения неоадьювантного лечения, поскольку не обладает «конкурирующими» характеристиками с такими таргетными препаратами, как трастузумаб и пертузумаб.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, препарат [^{99m}Tc]Tc-ADAPT6 обладает большей эффективностью для определения статуса HER2/neu в первичных опухолях и метастазах в регионарные лимфатические узлы. Клиническое использование препарата [^{99m}Tc]Tc-(HE)₃-G3 при дальнейшем изучении возможно для оценки динамики опухоли на фоне предоперационного лечения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Тюляндин С.А., Артамонова Е.В., Жигулев А.Н., Жукова Л.Г., Королева И.А., Пароконная А.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. *Злокачественные опухоли*. 2023;3:157–165. DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-157-200.
2. Апанасевич В.И., Артамонова Е.В., Ашрафян Л.А., Бесова Н.С., Бирюкова А.М., Божок А.А. и др. Золотой стандарт профилактики, диагностики, лечения и реабилитации больных РМЖ. 2024:17–30.
3. Helfgott R., Mittlböck M., Miesbauer M. The influence of breast cancer subtypes on axillary ultrasound accuracy: A retrospective single center analysis of 583 women. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2019;45(4):538–543. DOI: 10.1016/j.ejso.2018.10.001.
4. Гордеева О.О., Жукова Л.Г., Колядина И.В., Ганышина И.П. Оценка рецепторного статуса первичной опухоли молочной железы и синхронных регионарных метастазов: их клиническая и прогностическая роль. *Сибирский онкологический журнал*. 2019;18(2):78–82. DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-2-78-82.
5. 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.
6. 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.
7. Брагина О.Д., Деев С.М., Чернов В.И., Толмачев В.М. Эволюция таргетной радионуклидной диагностики HER2-позитивного рака молочной железы. *Acta Naturae*. 2022;14(2):4–15. DOI: 10.32607/actanaturae.11611.
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. Pernas S., Tolaney S.M. HER2-positive breast cancer: new therapeutic frontiers and overcoming resistance. *Ther. Adv. Med. Oncol.* 2019;11:1758835919833519. DOI: 10.1177/1758835919833519.
10. Bragina O.D., Tashireva L.A., Loos D.M., Chernov V.I., Hober S., Tolmachev V.M. Evaluation of approaches for the assessment of HER2 expression in breast cancer by radionuclide imaging using the scaffold protein [^{99m}Tc]Tc-ADAPT6. *Pharmaceutics*. 2024;16(4):445. DOI: 10.3390/pharmaceutics16040445.
11. Брагина О.Д., Таширева Л.А., Лоос Д.М., Вторушин С.В., Шульга А.А., Коновалова Е.Н. и др. Оценка экспрессии рецептора HER2/neu в ткани метастатических лимфатических узлов у больных раком молочной железы с применением препарата [^{99m}Tc]Tc-(HE)₃-G3. *Acta Naturae*. 2024;16(2):64–71. DOI: 10.32607/actanaturae.27448.
12. 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.
13. Chernov V., Rybina A., Zelchan R., Medvedeva A., Bragina O., Lushnikova N. et al. Phase I trial of [^{99m}Tc]Tc-maSSS-PEG2-RM26, a bombesin analogue antagonistic to gastrin-releasing peptide receptors (GRPRs), for SPECT imaging of GRPR expression in malignant tumors. *Cancers*. 2023;15(6):1631. DOI: 10.3390/cancers15061631.
14. 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.
15. Bragina O., Chernov V., Larkina M., Rybina A., Zelchan R., Garbukov E. et al. Phase I clinical evaluation of ^{99m}Tc-labeled affibody molecule for imaging of HER2 expression in breast cancer. *Theranostics*. 2023;13(14):4858–4871. DOI: 10.7150/thno.86770.
16. 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.
17. Bragina O., Chernov V., Schulga A., Konovalova E., Hober S., Deyev S. et al. Direct intra-patient comparison of scaffold protein-based tracers, [^{99m}Tc]Tc-ADAPT6 and [^{99m}Tc]Tc-(HE)₃-G3, for imaging of HER2-positive breast cancer. *Cancers*. 2023;15(12):3149. DOI: 10.3390/cancers15123149.

Вклад авторов

Брагина О.Д., Деев С.М., Чернов В.И. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи, проверка интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи. Гарбуков Е.Ю., Вострикова М.А., Романова А.А., Бородин М.Е. – набор клинического материала, клиническая адаптация. Таширева Л.А. – статистическая обработка данных.

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>

Таширева Любовь Александровна – д-р мед. наук, зав. лабораторией молекулярной терапии рака, НИИ онкологии Томский НИМЦ, г. Томск, tashireva@oncology.tomsk.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2061-8417>

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>

Вострикова Мария Александровна – мл. науч. сотрудник, отделение общей онкологии, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск, vostrikova.m@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0256-5342>

Романова Анастасия Александровна – мл. науч. сотрудник, отделение общей онкологии, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск, rom9133207716@yandex.ru, <http://orcid.org/0009-0009-6426-9416>

Бородин Мария Евгеньевна – науч. сотрудник, МНИИОИ им. П.А. Герцена – филиал НМИЦ радиологии, г. Москва, 6571544@mail.ru, <http://orcid.org/0009-0002-2779-0746>

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>

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>

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

Поступила в редакцию 01.07.2024;
одобрена после рецензирования 16.07.2024;
принята к публикации 12.09.2024

УДК 618.19-006.699:577.218
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-22-28>

Особенности экспрессии субъединицы интегрин $\beta 4$ в зависимости от клинико-морфологических параметров рака молочной железы

Завьялова М.В.^{1,2}, Кузнецов Г.А.², Григорьева Е.С.¹, Таширева Л.А.¹,
Завьялов А.В.², Попова В.Е.², Алифанов В.В.¹, Письменный Д.С.^{1,2},
Андрюхова Е.С.^{1,2}, Перельмутер В.М.¹

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

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – изучить особенности экспрессии субъединицы интегрин $\beta 4$ в ткани первичной опухоли в зависимости от клинико-морфологических параметров рака молочной железы.

Материалы и методы. Изучался биопсийный материал от 49 больных раком молочной железы T1–4N0–3M0, средний возраст составил 51,0 [44,0; 60,0] год. Неоадьювантной терапии больные не получали. Оперативное вмешательство выполнялось в объеме резекции молочной железы с подмышечной лимфаденэктомией или радикальной мастэктомии. Экспрессия маркеров Estrogen receptor, Progesteron receptor, c-erbB-2 (Her2/neu), Ki67, CD104 (субъединица интегрин $\beta 4$) оценивалась иммуногистохимическим методом. Статистическая обработка результатов проводилась с применением пакета программ Statistica 10.0.

Результаты. В группе больных с N3 чаще (45%) обнаруживались случаи с позитивной цитоплазматической/мембранной колокализации экспрессии субъединицы интегрин $\beta 4$ в сравнении с наблюдениями, когда подобной экспрессии не было (8%; $p = 0,002$).

Заключение. Позитивная цитоплазматическая/мембранная колокализация экспрессии субъединицы интегрин $\beta 4$ ассоциирована с распространенностью лимфогенного метастазирования, соответствующей критерию N3.

Ключевые слова: рак молочной железы, первичная опухоль, субъединица интегрин $\beta 4$, метастазы

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

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

Соответствие принципам этики. Все лица подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом СибГМУ (протокол № 8952 от 24.01.2022).

Для цитирования: Завьялова М.В., Кузнецов Г.А., Григорьева Е.С., Таширева Л.А., Завьялов А.В., Попова В.Е., Алифанов В.В., Письменный Д.С., Андрюхова Е.С., Перельмутер В.М. Особенности экспрессии субъединицы интегрин $\beta 4$ в зависимости от клинико-морфологических параметров рака молочной железы. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(1):22–28. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-22-28>.

Features of integrin subunit $\beta 4$ expression depending on clinical and morphological parameters of breast cancer

Zavyalova M.V.^{1,2}, Kuznetsov G.A.², Grigorieva E.S.¹, Tashireva L.A.¹, Zavyalov A.V.², Popova V.E.², Alifanov V.V.¹, Pismenny D.S.^{1,2}, Andryukhova E.S.^{1,2}, Perelmuter V.M.¹

¹ Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences
5, Kooperativny Lane, Tomsk, 634009, Russian Federation

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

ABSTRACT

Aim. To study the features of the expression of the integrin subunit $\beta 4$ in primary tumor tissue depending on the clinical and morphological parameters of breast cancer.

Materials and methods. We examined biopsy samples from 49 patients with T1–4N0–3M0 breast cancer; the median age was 51.0 [44.0; 60.0] years. Patients did not receive neoadjuvant therapy. Surgical intervention involved resection of the mammary gland with axillary lymph node dissection or radical mastectomy. The expression of markers of estrogen receptor, progesterone receptor, c-erbB-2 (Her2/neu), Ki67, CD104 (integrin subunit $\beta 4$) was assessed using immunohistochemistry. Statistical processing of the results was carried out using the Statistica 10.0 software package.

Results. In the group of patients with N3 degree, cases with positive cytoplasmic/membrane colocalization of integrin subunit $\beta 4$ expression were more frequently detected (45%), compared with observations where no such expression was found (8%; $p = 0.002$).

Conclusion. Positive cytoplasmic/membrane colocalization of integrin subunit $\beta 4$ expression is associated with the prevalence of lymphatic metastasis, which corresponds to N3 degree.

Keywords: breast cancer, primary tumor, integrin subunit $\beta 4$, metastases

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

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

Conformity with the principles of ethics. All individuals signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the local ethics committee of Siberian State Medical University (Protocol No. 8952 of 24.01.2022).

For citation: Zavyalova M.V., Kuznetsov G.A., Grigorieva E.S., Tashireva L.A., Zavyalov A.V., Popova V.E., Alifanov V.V., Pismenny D.S., Andryukhova E.S., Perelmuter V.M. Features of integrin subunit $\beta 4$ expression depending on clinical and morphological parameters of breast cancer. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(1):22–28. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-22-28>.

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы лидирует у больных со злокачественными новообразованиями. В структуре смертности женского населения рак молочной железы занимает первое место, составляя 16,2% [1]. Чаще всего смертность от злокачественных новообразований обусловлена метастазированием опухолевого процесса. Изучение механизмов метастазирования является одним из ключевых направлений современной онкологии. Важным для метастазирования является характер межклеточных и паренхиматоз-

но-стромальных отношений, которые во многом опосредуются интегринами.

В связи с этим перспективным представляется исследование интегринавого профиля опухолевых клеток. Интегрины являются трансмембранными рецепторами, представляющими собой макромолекулы, включающие две субъединицы – альфа и бета. Каждая из субъединиц, в свою очередь, состоит из трех частей: внеклеточного свободного N-концевого участка, трансмембранного и интрацеллюлярного фрагментов. Кроме того, имеются сведения о том, что экспрессия некоторых интегринов может

обеспечивать избирательность отдаленного метастазирования. Так, метастатическое поражение легких связывают с экспрессией интегрин $\alpha \beta 4$, а отдаленное метастазирование в печень и головной мозг – с экспрессией интегрин $\alpha \nu \beta 5$ [2, 3]. Среди различных интегринов большое внимание уделяют интегрину $\beta 4$ [4, 5]. Данный интегрин входит в состав гетеродимера $\alpha \beta 4$, выполняющего функцию фиксации эпителиальных клеток на базальной мембране. Имеются данные взаимосвязи экспрессии $\alpha \beta 4$ и метастазированием и инвазией стволовых клеток рака легких в головной мозг [2, 6].

Способность интегрин $\alpha \beta 4$ предотвращать развитие апоптоза (аноикиса) опухолевых клеток, открепившихся от базальной мембраны, описана в литературе [7, 8]. Экспрессия интегрин $\alpha \beta 4$ и лиганда ламинина лежит в основе матрикс-независимого существования опухолевых клеток. Считается, что экспрессия интегрин $\alpha \beta 4$ аутокринно активирует синтез ламинина, далее происходит связывание интегрин с лигандом и запускается каскад событий, включающих повышение пролиферативной активности клеток, инвазивный рост и метастазирование [9–11]. Такие субпопуляции клеток обладают наиболее выраженной устойчивостью к аноикису и в наибольшей степени способны стать клетками-семенами, инициирующими региональные и отдаленные метастазы.

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей экспрессии субъединицы интегрин $\beta 4$ в ткани первичной опухоли в зависимости от клинико-морфологических параметров рака молочной железы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Все этапы исследования соответствуют законодательству Российской Федерации и нормативным документам исследовательских организаций. Добровольное информированное согласие подписано всеми обследуемыми лицами в соответствии с требованием локального этического комитета ФГБОУ ВО СибГМУ (протокол № 8952 от 24.01.2022). Исследовался биопсийный материал ткани первичной опухоли от 49 больных раком молочной железы T1–4N0–3M0, получавших по показаниям лечение на базе НИИ онкологии Томского НИМЦ в период с 2013 по 2020 г.

Забор биопсийного материала осуществляли до начала терапии. Медиана возраста больных составляла 51,0 [44,0; 60,0] год. Неoadъювантной терапии больные не получали. Оперативное вмешательство выполнялось в объеме резекции молочной железы с подмышечной лимфаденэктомией или радикальной мастэктомии. Исследовалась ткань первичной опухоли, а также все удаленные лимфатические узлы.

Диагноз устанавливался согласно классификации Всемирной организации здравоохранения 2019 г. и TNM-8 классификации Союза по международному противораковому контролю.

По стандартной методике проводилось иммуногистохимическое и гистологическое исследование. В исследование вошли только случаи с инвазивной протоковой карциномой молочной железы. С помощью схемы Scarff-Bloom-Richardson определялась степень злокачественности.

Для иммуногистохимического исследования использовались антитела Progesteron receptor (клон PgR636, Dako), Estrogen receptor (клон 1D5, Dako), c-erbB-2 (Her2/neu) (Polyclonal Rabbit, Dako), Ki67 (клон SP6, Cell Marque), CD104 (субъединица интегрин $\beta 4$, клон JM11-06, Invitrogen, разведение 1 : 200). Молекулярно-биологические подтипы рака молочной железы определялись на основании оценки экспрессии рецепторов к эстрогенам, прогестерону, Ki67, HER2. Устанавливали люминальный А, люминальный В HER2 отрицательный, люминальный В HER2 положительный, HER2 положительный (не люминальный) и базальноподобный (тройной негативный) молекулярно-биологический подтип.

Для оцифровки гистологических препаратов использовался метод WSI с применением цифрового сканирующего микроскопа Panoramic Mirax Midi (Carl Zeiss, Германия). Анализ оцифрованных срезов проводился с использованием программного обеспечения Panoramic Viewer 1.15.4.43061. В клетках первичной опухоли проводилась оценка наличия цитоплазматической экспрессии и цитоплазматической/мембранной колокализации экспрессии субъединицы интегрин $\beta 4$ (CD104) (рис.).

Для статистической обработки данных использовался программный пакет Statistica v. 10.0. В связи с ненормальным распределением изучаемых переменных, проверка значимости различий медиан между двумя независимыми выборками осуществлялась с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни. Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха $Me [Q_1; Q_3]$. Для сравнения частоты выявления признаков применялся t -тест. Статистическая значимость устанавливалась при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Было проведено исследование, направленное на изучение особенностей экспрессии субъединицы интегрин $\beta 4$ (CD104) в клетках инвазивной протоковой карциномы молочной железы в зависимости от разных клинико-морфологических проявлений опухолевого процесса.

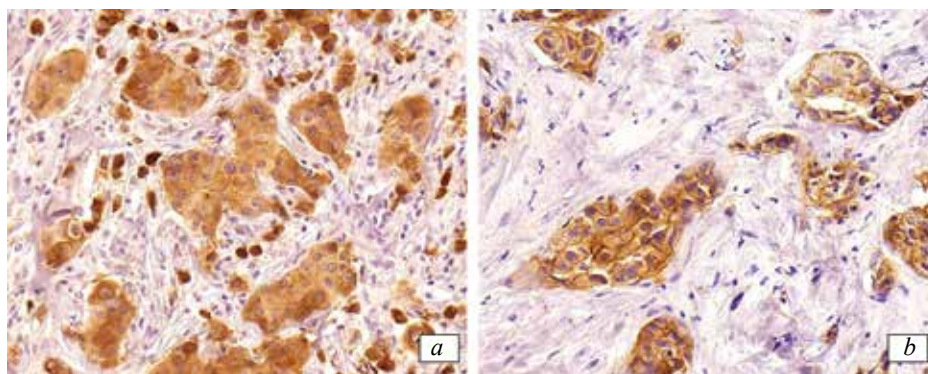


Рисунок. Экспрессия субъединицы интегрин $\beta 4$ (CD104) в первичной опухоли: *a* – цитоплазматическая экспрессия, *b* – цитоплазматическая/мембранная колокализация экспрессии. $\times 400$

Возраст больных не различался в зависимости от наличия или отсутствия позитивной цитоплазматической экспрессии или цитоплазматической/мембранной колокализации экспрессии субъединицы интегрин $\beta 4$. Позитивная и негативная цитоплазматическая экспрессия субъединицы интегрин $\beta 4$ обнаруживались с приблизительно одинаковой частотой как в группе больных с сохраненной менструальной функцией, так и находящихся в менопаузе. Позитивная цитоплазматическая/мембранная колокализация экспрессии субъединицы интегрин $\beta 4$ чаще (73%) обнаруживалась в группе больных с сохраненной менструальной функцией по сравнению со случаями без экспрессии данного маркера (42%; $p = 0,032$).

Наличие цитоплазматической или цитоплазматической/мембранной колокализации экспрессии субъединицы интегрин $\beta 4$ не было связано с характеристиками первичной опухоли, соответствующими разным значениям критерия Т. Достоверных различий в частоте встречаемости случаев с негативной и позитивной экспрессией изучаемого маркера в группах больных с T1, T2, T3 и T4 не обнаружено.

Частота встречаемости негативной и позитивной цитоплазматической экспрессии или цитоплазматической/мембранной колокализации экспрессии субъединицы интегрин $\beta 4$ не различалась в зависимости от степени злокачественности новообразования, соответствующей значению G1, G2 или G3. Также не обнаружено различий в проценте случаев с негативной и позитивной цитоплазматической

экспрессией или цитоплазматической/мембранной колокализацией экспрессии субъединицы интегрин $\beta 4$ в зависимости от молекулярно-биологического подтипа рака молочной железы.

В то время как распространенность лимфогенного метастазирования, характеризующаяся критерием N, оказалась связанной с особенностями экспрессии субъединицы интегрин $\beta 4$ в клетках инвазивной протоковой карциномы молочной железы. А именно в случаях с наличием метастазов в смещаемых подмышечных лимфатических узлах на стороне поражения, соответствующих критерию N1, реже обнаруживалась позитивная цитоплазматическая/мембранная колокализация экспрессии субъединицы интегрин $\beta 4$, в сравнении со случаями с отсутствием такой локализации экспрессии изучаемого маркера.

В наблюдениях с наличием распространенного лимфогенного метастазирования с метастатическим поражением подмышечных лимфоузлов на стороне поражения, или с сочетанием поражения внутренних маммарных лимфоузлов с метастазами в подмышечные лимфоузлы, или с метастазами в надключичных лимфоузлах на стороне поражения, соответствующих критерию N3, чаще выявлялась позитивная цитоплазматическая/мембранная колокализация экспрессии субъединицы интегрин $\beta 4$ (45%) в сравнении со случаями, когда подобного рода локализации экспрессии отсутствовала (3/38 (8%; 0,002). Частота встречаемости негативной и позитивной цитоплазматической экспрессии субъединицы интегрин $\beta 4$ не различалась в группах с N0, N1, N2 и N3 (таблица).

Таблица

Особенности цитоплазматической и цитоплазматической/мембранной колокализации экспрессии субъединицы интегрин $\beta 4$ в зависимости от клинко-морфологических параметров инвазивной протоковой карциномы молочной железы				
Показатель	Цитоплазматическая экспрессия субъединицы интегрин $\beta 4$		Цитоплазматическая/мембранная колокализация экспрессии субъединицы интегрин $\beta 4$	
	нет, $n = 28$	есть, $n = 21$	нет, $n = 38$	есть, $n = 11$
	1	2	3	4
Возраст, $Me [Q_1; Q_3]$, лет	51,0 [45,0; 60,0]	48,0 [42,0; 56,0] $p_{1-2} = 0,464$	51,0 [45,0; 61,0]	47,0 [35,0; 56,0] $p_{3-4} = 0,143$

Окончание табл.

Показатель	Цитоплазматическая экспрессия субъединицы интегрин $\beta 4$		Цитоплазматическая/мембранная колокализация экспрессии субъединицы интегрин $\beta 4$	
	нет, $n = 28$	есть, $n = 21$	нет, $n = 38$	есть, $n = 11$
	1	2	3	4
Состояние менструальной функции, а.ч. (%)				
Сохранена	12/28 (43%)	12/21 (57%) $p_{1-2} = 0,166$	16/38 (42%)	8/11 (73%) $p_{3-4} = 0,032$
Менопауза	16/28 (57%)	9/21 (43%) $p_{1-2} = 0,166$	22/38 (58%)	3/11 (27%) $p_{3-4} = 0,032$
Характеристика первичного опухолевого узла, а.ч. (%)				
T1	7/28 (25%)	5/21 (24%) $p_{1-2} = 0,468$	9/38 (24%)	3/11 (27%) $p_{3-4} = 0,419$
T2	15/28 (54%)	8/21 (38%) $p_{1-2} = 0,133$	19/38 (50%)	4/11 (37%) $p_{3-4} = 0,223$
T3	1/28 (4%)	3/21 (14%) $p_{1-2} = 0,104$	3/38 (8%)	1/11 (9%) $p_{3-4} = 0,458$
T4	5/28 (17%)	5/21 (24%) $p_{1-2} = 0,272$	7/38 (18%)	3/11 (27%) $p_{3-4} = 0,256$
Степень злокачественности, а.ч. (%)				
G1	1/28 (3,5%)	1/21 (5%) $p_{1-2} = 0,359$	1/38 (3%)	1/11 (9%) $p_{3-4} = 0,195$
G2	26/28 (93%)	19/21 (90%) $p_{1-2} = 0,353$	36/38 (94%)	9/11 (82%) $p_{3-4} = 0,107$
G3	1/28 (3,5%)	1/21 (5%) $p_{1-2} = 0,359$	1/38 (3%)	1/11 (9%) $p_{3-4} = 0,195$
Молекулярно-генетический тип, а.ч. (%)				
Люминальный А	6/28 (21%)	3/21 (14%) $p_{1-2} = 0,264$	8/38 (21%)	1/11 (9%) $p_{3-4} = 0,182$
Люминальный В HER2 отрицательный	15/28 (54%)	9/21 (43%) $p_{1-2} = 0,223$	20/38 (53%)	4/11 (36%) $p_{3-4} = 0,160$
Люминальный В HER2 положительный	3/28 (11%)	4/21 (19%) $p_{1-2} = 0,215$	4/38 (10,5%)	3/11 (27%) $p_{3-4} = 0,150$
HER2 положительный (не люминальный)	2/28 (7%)	4/21 (19%) $p_{1-2} = 0,102$	4/38 (10,5%)	2/11 (18%) $p_{3-4} = 0,234$
Базальноподобный (тройной негативный)	2/28 (7%)	1/21 (5%) $p_{1-2} = 0,386$	2/38 (5%)	1/11 (9%) $p_{3-4} = 0,310$
Характеристика лимфогенных метастазов, а.ч. (%)				
N0	13/28 (46,5%)	8/21 (38%) $p_{1-2} = 0,288$	16/38 (42%)	5/11 (45%) $p_{3-4} = 0,429$
N1	11/28 (39%)	6/21 (29%) $p_{1-2} = 0,233$	17/38 (45%)	0/11 (0%) $p_{3-4} = 0,003$
N2	1/28 (3,5%)	2/21 (10%) $p_{1-2} = 0,154$	2/38 (5%)	1/11 (10%) $p_{3-4} = 0,271$
N3	3/28 (11%)	5/21 (23%) $p_{1-2} = 0,129$	3/38 (8%)	5/11 (45%) $p_{3-4} = 0,002$

Примечание. Абсолютное число – а.ч.

ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение особенностей экспрессии субъединицы интегрин $\beta 4$ в клетках инвазивной карциномы молочной железы позволило выявить связь позитивной цитоплазматической/мембранной колокализации экспрессии субъединицы интегрин $\beta 4$ с распространенностью лимфогенного метастазирования, соответствующей критерию N3.

Имело значение определение локализации экспрессии. С учетом того, что интегрины состоят из трех частей (свободного внеклеточного N-конца, трансмембранной и внутриклеточной части), решено было при определении экспрессии выделять цитоплазматическую экспрессию и цитоплазматическую/мембранную колокализацию экспрессии субъединицы интегрин $\beta 4$. Установлено, что только мембранная/цитоплазматическая колокализация экспрессии

субъединицы интегрин $\beta 4$ связана с самой продвинутой распространенностью лимфогенного метастазирования, соответствующей критерию N3.

Исследование показало, что частота встречаемости позитивной цитоплазматической экспрессии и цитоплазматической/мембранной колокализации экспрессии субъединицы интегрин $\beta 4$ не демонстрировала значимой связи с прочими клинико-патологическими параметрами рака молочной железы.

Субъединица интегрин $\beta 4$, принадлежащая к группе ламинин-распознающих интегринов, играет центральную роль в поддержании эпителиальной дифференцировки и структуры. В физиологических условиях потеря контакта эпителиальной клетки с базальной мембраной приводит к прекращению пролиферации и индукции апоптоза, известного как аноикс. Однако в контексте злокачественных опухолей клетки могут адаптироваться к отсутствию адгезии, что позволяет им избежать аноикса и способствует их инвазивности и метастатическому потенциалу [12]. Один из механизмов состоит в синтезе молекул базальной мембраны. Такое суррогатное замещение связи с базальной мембраной восстанавливает способность к пролиферации и позволяет избежать аноикса [13].

В результате такие опухолевые клетки приобретают способность расти независимо от прикрепления к строме. Опосредует матрикс-независимый рост опухоли субъединица интегрин $\beta 4$, активируя Shp2-Src сигнальный путь. Полагают, что приобретение способности к матрикс-независимому росту содействуют метастатическому распространению [14, 15]. По-видимому, способность к матрикс-независимому существованию является одним из необходимых факторов, обеспечивающих метастазирование. Изучение ключевых процессов, ответственных за роль субъединицы интегрин $\beta 4$ в лимфогенном метастазировании, может быть продуктивным как для понимания механизмов метастазирования, так и для определения потенциальной мишени для таргетной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о роли экспрессии субъединицы интегрин $\beta 4$ в механизмах развития лимфогенного метастазирования при раке молочной железы. Позитивная цитоплазматическая/мембранная колокализация экспрессии субъединицы интегрин $\beta 4$ ассоциирована с распространенностью лимфогенного метастазирования, соответствующей критерию N3.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022:239.
- Berghof A.S., Kovanda A.K., Melchardt T., Bartsch R., Hainfellner J.A., Sipos B. et al. $\alpha \nu \beta 3$, $\alpha \nu \beta 5$ and $\alpha \nu \beta 6$ integrins in brain metastases of lung cancer. *Clin. Exp. Metastasis*. 2014;31(7):841–851. DOI: 10.1007/s10585-014-9675-0.
- Hoshino A., Costa-Silva B., Shen T.L., Rodrigues G., Hashimoto A., Tesic Mark M. et al. Tumour exosome integrins determine organotropic metastasis. *Nature*. 2015;527(7578):329–335. DOI: 10.1038/nature15756.
- Gradishar W.J., Anderson B.O., Abraham J., Aft R., Agnese D., Allison K.H. et al. Breast cancer, version 3.2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J. Natl. Compr. Canc. Netw*. 2020;18(4):452–478. DOI: 10.6004/jncn.2020.0016.
- Bagati A., Kumar S., Jiang P., Pyrdol J., Zou A.E., Godicelj A. et al. Integrin $\alpha \nu \beta 6$ -TGF β -SOX4 pathway drives immune evasion in triple-negative breast cancer. *Cancer Cell*. 2021;39(1):54–67.e9. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.12.001.
- Cooper J., Giancotti F.G. Integrin signaling in cancer: mechanotransduction, stemness, epithelial plasticity, and therapeutic resistance. *Cancer Cell*. 2019;35(3):347–367. DOI: 10.1016/j.ccell.2019.01.007.
- Zahir N., Lakins J.N., Russell A., Ming W., Chatterjee C., Rozenberg G.I. et al. Autocrine laminin-5 ligates $\alpha 6 \beta 4$ integrin and activates RAC and NF κ B to mediate anchorage-independent survival of mammary tumors. *J. Cell. Biol.* 2003;163(6):1397–1407. DOI:10.1083/jcb.200302023.
- Desgrosellier J.S., Cheresh D.A. Integrins in cancer: biological implications and therapeutic opportunities. *Nat. Rev. Cancer*. 2010;10(1):9–22. DOI: 10.1038/nrc2748.
- Stewart R.L., O'Connor K.L. Clinical significance of the integrin $\alpha 6 \beta 4$ in human malignancies. *Lab. Invest*. 2015;95(9):976–986. DOI: 10.1038/labinvest.2015.82.
- Kim Y.N., Koo K.H., Sung J.Y., Yun U.J., Kim H. Anoikis resistance: an essential prerequisite for tumor metastasis. *Int. J. Cell. Biol.* 2012;(1):306879. DOI: 10.1155/2012/306879.
- Pan L., Zhao Y., Yuan Z., Qin G. Research advances on structure and biological functions of integrins. *Springerplus*. 2016;5(1):1–11. DOI: 10.1186/s40064-016-2502-0.
- Frisch S.M., Screaton R.A. Anoikis mechanisms. *Curr. Opin. Cell. Biol.* 2001;13(5):555–562. DOI: 10.1016/s0955-0674(00)00251-9.
- Bertotti A., Comoglio P.M., Trusolino L. $\beta 4$ integrin activates a Shp2–Src signaling pathway that sustains HGF-induced anchorage-independent growth. *J. Cell. Biol.* 2006;175(6):993–1003. DOI: 10.1083/jcb.200605114.
- Ramovs V., Te Molder L., Sonnenberg A. The opposing roles of laminin-binding integrins in cancer. *Matrix Biol.* 2017;57:213–243. DOI: 10.1016/j.matbio.2016.08.007.
- Воронина Е.И., Агеева Т.А., Рыжова М.В. Особенности микроокружения и возможности иммунотерапии злокачественных глиальных опухолей. *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2020;9(2):5–10. DOI: 10.31088/CEM2020.9.2.5-10.

Вклад авторов

Завьялова М.В., Перельмутер В.М. – концепция и дизайн исследования. Алифанов В.В., Андрюхова Е.С. – сбор и обработка материала. Кузнецов Г.А., Завьялов А.В., Попова В.Е., Письменный Д.С. – написание текста статьи. Григорьева Е.С., Таширева Л.А. – редактирование рукописи.

Информация об авторах

Завьялова Марина Викторовна – д-р мед. наук, профессор, вед. науч. сотрудник, отделение общей и молекулярной патологии, НИИ онкологии, Томский НИМЦ; зав. кафедрой патологической анатомии, СибГМУ, г. Томск, zavyalovamv@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9429-9813>

Кузнецов Глеб Александрович – аспирант, кафедра патологической анатомии, СибГМУ, г. Томск, kuznetsov.gleb199710@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-9443-7224>

Григорьева Евгения Сергеевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория молекулярной терапии рака, ст. науч. сотрудник, лаборатория молекулярной онкологии и иммунологии, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск, grigoryeva.es@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-4737-8951>

Таширева Любовь Александровна – д-р мед. наук, зав. лабораторией молекулярной терапии рака, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск, lkaptsova@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2061-8417>

Завьялов Александр Васильевич – студент, лечебный факультет, СибГМУ, г. Томск, zavyalov.av@ssmu.ru, <http://orcid.org/0009-0009-0266-6707>

Попова Виктория Евгеньевна – аспирант, кафедра патологической анатомии, СибГМУ, г. Томск, popova.ve@ssmu.ru, <http://orcid.org/0009-0001-9740-7776>

Алифанов Владимир Валерьевич – канд. мед. наук, мл. науч. сотрудник, отделение общей и молекулярной патологии, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск, alifanov.vl@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-3025-4445>

Письменный Дмитрий Сергеевич – канд. мед. наук, врач клинической лабораторной диагностики, отделение общей и молекулярной патологии, НИИ онкологии, Томский НИМЦ; ассистент, кафедра патологической анатомии, СибГМУ, г. Томск, pismenniy.dmitry@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8973-8439>

Андрюхова Елена Сергеевна – мл. науч. сотрудник, отделение общей и молекулярной патологии, НИИ онкологии, Томский НИМЦ; аспирант, кафедра патологической анатомии, СибГМУ, г. Томск, elenasergeevna9607@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-0909-9206>

Перельмутер Владимир Михайлович – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотрудник, отделение общей и молекулярной патологии, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск, pvm@ngs.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7633-9620>

(✉) Письменный Дмитрий Сергеевич, pismenniy.dmitry@yandex.ru

Поступила в редакцию 06.06.2024;
одобрена после рецензирования 06.11.2024;
принята к публикации 28.11.2024



УДК 618.19-006.699:577.218
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-29-35>

Ассоциация однонуклеотидных вариантов гена *SLCO1B1* с фенотипом синдрома Жильбера

Иванова А.А.¹, Апарцева Н.Е.¹, Каширина А.П.¹, Немцова Е.Г.², Иванова Ю.В.¹, Кручинина М.В.¹, Курилович С.А.¹, Максимов В.Н.¹

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

² Северо-Западный государственный медицинский университет (СЗГМУ) им. И.И. Мечникова Россия, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – проверка ассоциации rs2306283 и rs4149056 гена *SLCO1B1* с доброкачественной неконъюгированной гипербилирубинемией.

Материалы и методы. Дизайн исследования «случай – контроль». Группа с фенотипом синдрома Жильбера (СЖ) включала 414 человек (средний возраст $36,7 \pm 15,9$ лет, 49,8% мужчин). Группа контроля (429 человек, средний возраст $38,5 \pm 14,3$ лет, 52,2% мужчин) – случайная выборка лиц из банков ДНК участников проекта MONICA, скрининга молодых людей 25–44 лет и одномоментного исследования школьников г. Новосибирска. Генотипирование групп по вариантам нуклеотидной последовательности rs2306283 и rs4149056 гена *SLCO1B1* выполнено методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Результаты. По частотам генотипов и аллелей rs2306283 не найдено статически значимых различий между группой СЖ и контрольной группой ($p > 0,05$). Носители генотипа ТТ rs4149056 встречаются реже (отношение шансов (ОШ) = 0,67, 95%-й доверительный интервал (95%ДИ) 0,51–0,89, $p = 0,005$), а носители генотипа ТС чаще (ОШ = 1,46, 95%ДИ 1,1–1,94, $p = 0,009$) в группе СЖ по сравнению с контрольной группой, частота аллеля С rs4149056 больше в группе СЖ по сравнению с контрольной группой (ОШ = 1,35, 95%ДИ 1,07–1,7, $p = 0,012$). Полученные различия сохраняются для носителей генотипа 6ТА/7ТА, но не генотипа 6ТА/6ТА и 7ТА/7ТА rs3064744 гена *UGT1A*.

Заключение. Однонуклеотидный вариант rs2306283 гена *SLCO1B1* не ассоциирован с доброкачественной неконъюгированной гипербилирубинемией. Генотип ТС, аллель С однонуклеотидного варианта rs4149056 гена *SLCO1B1* являются генотипом и аллелем риска синдрома Жильбера, а генотип ТТ – протективный в отношении развития синдрома, прежде всего для носителей генотипа 6ТА/7ТА rs3064744 гена *UGT1A*.

Ключевые слова: синдром Жильбера, ген, rs2306283, rs4149056, *SLCO1B1*, неконъюгированная гипербилирубинемия

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

Источник финансирования. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-25-00062.

Соответствие принципам этики. Все участники подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено этическим комитетом НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (протокол № 4 от 14.02.2023).

✉ Иванова Анастасия Андреевна, ivanova_a_a@mail.ru

Для цитирования: Иванова А.А., Апарцева Н.Е., Каширина А.П., Немцова Е.Г., Иванова Ю.В., Кручинина М.В., Курилович С.А., Максимов В.Н. Ассоциация однонуклеотидных вариантов гена *SLCO1B1* с фенотипом синдрома Жильбера. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(1):29–35. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-29-35>.

Association of single nucleotide variants of the *SLCO1B1* gene with the Gilbert syndrome phenotype

Ivanova A.A.¹, Apartseva N.E.¹, Kashirina A.P.¹, Nemtsova E.G.², Ivanova Yu.V.¹, Kruchinina M.V.¹, Kurilovich S.A.¹, Maksimov V.N.¹

¹ Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences
175/1, B. Bogatkova Str., Novosibirsk, 630089, Russian Federation

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov
41, Kirochnaya Str., Saint Petersburg, 191015, Russian Federation

ABSTRACT

The aim of the study is to investigate the association of rs2306283 and rs4149056 variants of the *SLCO1B1* gene with benign unconjugated hyperbilirubinemia.

Materials and methods. A case-control study design was employed. The group with the Gilbert syndrome (GS) phenotype comprised 414 individuals (mean age 36.7 ± 15.9 years, 49.8% men). The control group consisted of 429 individuals (mean age 38.5 ± 14.3 years, 52.2% men) randomly selected from DNA banks of MONICA project participants, young adults aged 25–44 years, and participants in a cross-sectional study of schoolchildren in Novosibirsk. Genotyping of the groups for nucleotide sequence variants rs2306283 and rs4149056 of the *SLCO1B1* gene was performed using real-time polymerase chain reaction.

Results. No statistically significant differences were found between the GS and control groups regarding the frequencies of genotypes and alleles of rs2306283 ($p > 0.05$). Carriers of the TT rs4149056 genotype were less common (OR = 0.67, 95% CI 0.51–0.89, $p = 0.005$), while carriers of the TC genotype were more prevalent (OR = 1.46, 95% CI 1.1–1.94, $p = 0.009$) in the GS group compared to the control group. The frequency of the C allele rs4149056 was higher in the GS group compared to the control group (OR = 1.35, 95% CI 1.07–1.7, $p = 0.012$). These differences persisted for carriers of the 6TA/7TA genotype but not for the 6TA/6TA and 7TA/7TA genotypes rs3064744 of the *UGT1A* gene.

Conclusion. The single nucleotide variant rs2306283 of the *SLCO1B1* gene is not associated with benign unconjugated hyperbilirubinemia. The TC genotype and C allele of the single nucleotide variant rs4149056 of the *SLCO1B1* gene are the genotype and risk allele of Gilbert syndrome, while the TT variant genotype exhibits a protective effect against the development of the syndrome, particularly for carriers of the 6TA/7TA genotype rs3064744 of the *UGT1A* gene.

Keywords: Gilbert syndrome, gene, rs2306283, rs4149056, *SLCO1B1*, unconjugated hyperbilirubinemia

Conflict of interest. The authors declare no obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The research was funded by the Russian Science Foundation (project No. 23-25-00062).

Compliance with the principles of ethics. All participants of the study signed an informed consent. The study was approved by the local Ethics committee of the Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences (Protocol No. 4 of 14.02.2023).

For citation: Ivanova A.A., Apartseva N.E., Kashirina A.P., Nemtsova E.G., Ivanova Yu.V., Kruchinina M.V., Kurilovich S.A., Maksimov V.N. Association of single nucleotide variants of the *SLCO1B1* gene with the Gilbert syndrome phenotype. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(1):29–35. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-29-35>.

ВВЕДЕНИЕ

Наиболее частой генетической причиной развития доброкачественной неконъюгированной гипербилирубинемии (синдрома Жильбера, СЖ) у взрослых является увеличение количества ТА повторов в промоторе гена *UGT1A1* (rs3064744) до семи в гомозиготном состоянии (7ТА/7ТА). Однако часть лиц с клиническими симптомами СЖ имеют не увеличенное количество ТА повторов в гомозиготном состоянии (6ТА/6ТА) или являются гетерозиготными носителями варианта rs3064744 (6ТА/7ТА), что может свидетельствовать о вкладе других одонуклеотидных вариантов генов в развитие патологии [1].

В полногеномном ассоциативном исследовании на когорте the Mayo Genome Consortia выявлено два локуса, ассоциированных с уровнем общего билирубина, – 2q37 (соответствует гену *UGT1A1*) и 12p12 (соответствует гену *SLCO1B1*) [2]. Мета-анализ трех полногеномных ассоциативных исследований показал сильное генетическое влияние на уровни билирубина в сыворотке гена *UGT1A1* и локуса 12p12.2. При этом пиковый сигнал в области 12p12.2 представлял собой вариант rs4149056 в гене *SLCO1B1*, который приводит к замене аминокислоты валина на аланин, что ведет к снижению активности белка-переносчика в печени с известным сродством к билирубину [3]. Поэтому мы предположили, что варианты гена *SLCO1B1* могут быть ассоциированы с доброкачественной неконъюгированной гипербилирубинемией. Для проверки этой гипотезы были выбраны два наиболее изученных в отношении концентрации билирубина, гипербилирубинемии варианта гена *SLCO1B1* – rs2306283 и rs4149056.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования «случай – контроль». Группа лиц с фенотипом СЖ ($n = 414$, средний возраст $36,7 \pm 15,9$ лет, 49,8% мужчин) сформирована врачами-гастроэнтерологами, в нее включены лица с неконъюгированной гипербилирубинемией, прошедшие стандартное клиническое обследование. Из группы исключены лица с известными причинами неконъюгированной гипербилирубинемии, кроме генетических. ДНК была выделена методом фенолхлороформной экстракции или экспресс-методом (ПРОБА-РАПИД-ГЕНЕТИКА, ООО «ДНК-Технология», г. Москва) из венозной крови.

Контрольная группа ($n = 429$; средний возраст $38,5 \pm 14,3$ года, 52,2% мужчин) – случайная выборка лиц из банков ДНК участников проекта MONICA

(Multinational MONItoring of trends and determinants in CArdiovascular disease), скрининга молодых людей 25–44 лет и одномоментного исследования школьников г. Новосибирска. Для данных исследований недоступна информация об уровне общего или неконъюгированного билирубина, заболеваниях печени и желчного пузыря, наличии диагноза синдром Жильбера, что является ограничением настоящего исследования, поскольку в группе контроля могут присутствовать единичные случаи диагностированного или недиагностированного синдрома Жильбера. ДНК лиц, включенных в контрольную группу, выделена методом фенолхлороформной экстракции из венозной крови. Группа СЖ и контрольная группа статистически значимо не отличаются по полу и возрасту.

В предыдущих исследованиях для лиц, включенных в группу СЖ и контрольную группу, нами были определены генотипы варианта rs3064744 (количество ТА повторов в промоторе) гена *UGT1A1*. В группе лиц с СЖ распределение генотипов по rs3064744 гена *UGT1A1* составило: 73,3% – 7ТА/7ТА, 20,3% – 6ТА/7ТА, 5,8% – 6ТА/6ТА, по 0,2% – 5ТА/7ТА, 6ТА/8ТА, 7ТА/8ТА. В контрольной группе распределение генотипов по rs3064744 гена *UGT1A1* составило: 11,7% – 7ТА/7ТА, 42,9% – 6ТА/7ТА, 45,0% – 6ТА/6ТА, по 0,2% – 5ТА/6ТА, 6ТА/9ТА.

Генотипирование групп по вариантам нуклеотидной последовательности rs2306283 и rs4149056 гена *SLCO1B1* проведено методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием наборов ООО «НПФ Синтол» (Россия) на приборах Light Cycler 96 (Roche, Швейцария/Германия) (rs4149056), CFX96 Touch Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad, США) (rs2306283).

Сравнение групп по частотам генотипов и аллелей, относительный риск по конкретному аллелю или генотипу вычислены с помощью таблиц сопряженности с использованием χ^2 Пирсона, точного двустороннего критерия Фишера с поправкой Йетса на непрерывность. Нормальность распределения уровня общего и неконъюгированного билирубина проверяли с использованием теста Колмогорова – Смирнова, далее использовали тест Краскела – Уоллиса и тест Манна – Уитни. Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха $Me (Q_{25} - Q_{75})$. В качестве уровня значимости также использован $p < 0,05$.

Все участники подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено этическим комитетом НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (протокол № 4 от 14.02.2023).

РЕЗУЛЬТАТЫ

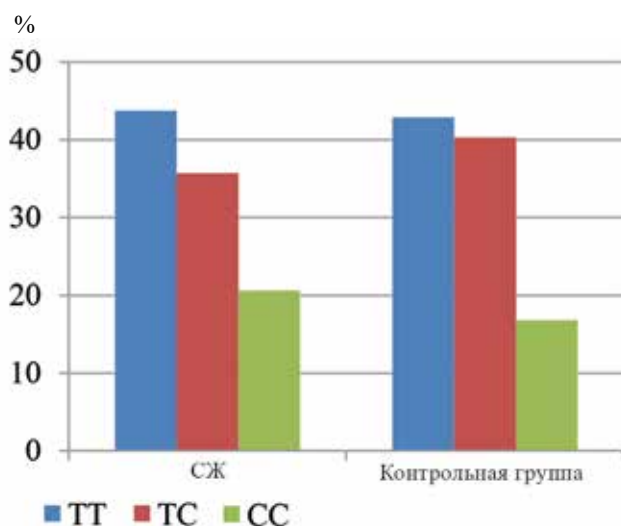
Полученные частоты генотипов и аллелей вариантов rs2306283 и rs4149056 гена *SLCO1B1* представлены в табл. 1.

Таблица 1

Частоты генотипов и аллелей rs2306283 и rs4149056 гена <i>SLCO1B1</i> в группе СЖ и контрольной группе						
Одно- нуклео- тидный вариант	Генотип/ аллель	Группа СЖ		Контрольная группа		<i>p</i>
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
rs2306283	ТТ	181	43,7	184	42,9	0,25
	ТС	148	35,7	173	40,3	
	СС	85	20,6	72	16,8	
	Т	510	61,6	541	63,1	0,54
	С	318	38,4	317	36,9	
rs4149056	ТТ*	228	55,1	277	64,6	0,02
	ТС*	164	39,6	133	31,0	
	СС	22	5,3	19	4,4	
	Т	620	74,9	687	80,1	0,01
	С	208	25,1	171	19,9	

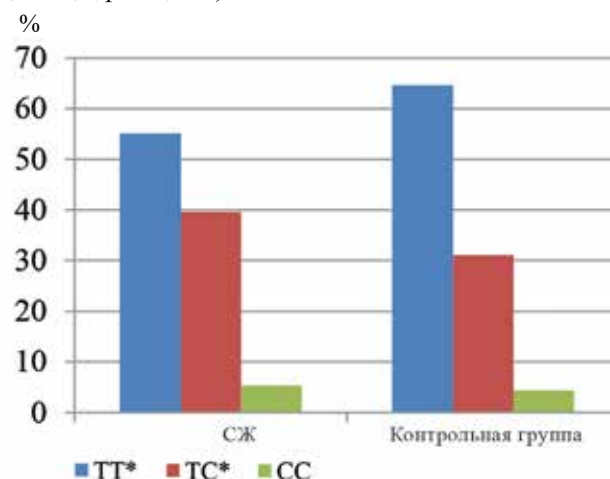
Примечание. *n* – число индивидов, *p* – значимость различий. * – статистически значимые различия при использовании модели «генотип 1 vs генотип 2 + генотип 3».

По частотам генотипов и аллелей rs2306283 не найдено статически значимых различий между группой СЖ и контрольной группой ($p > 0,05$) (рис. 1).

Рис. 1. Частоты генотипов rs2306283 гена *SLCO1B1* в группе СЖ и контрольной группе

По частотам генотипов rs4149056 найдены статистически значимые различия между группами ($p = 0,02$): носители генотипа ТТ встречаются реже (ТТ vs ТС + СС: отношение шансов (ОШ) = 0,67, 95%-й доверительный интервал (95% ДИ) 0,51–0,89, $p = 0,005$), а носители генотипа ТС чаще (ТС vs ТТ + СС: ОШ = 1,46, 95% ДИ 1,1–1,94, $p = 0,009$)

в группе лиц с СЖ по сравнению с контрольной группой (рис. 2). По частотам аллелей также выявлены статистически значимые различия: частота аллеля С больше в группе лиц с СЖ (0,25) по сравнению с контрольной группой (0,2) (ОШ = 1,35, 95% ДИ 1,07–1,7, $p = 0,012$).

Рис. 2. Частоты генотипов rs4149056 гена *SLCO1B1* в группе СЖ и контрольной группе

При разделении группы СЖ и контрольной группы по генотипам варианта rs3064744 гена *UGT1A1* (без учета редких генотипов 5ТА/7ТА, 6ТА/8ТА, 5ТА/6ТА, 6ТА/9ТА, 7ТА/8ТА) на три подгруппы – носители генотипа 6ТА/6ТА, 6ТА/7ТА и 7ТА/7ТА, статистически значимые различия по частотам генотипа rs4149056 гена *SLCO1B1* сохранились только в подгруппе носителей генотипа 6ТА/7ТА ($p = 0,005$). У носителей генотипа 6ТА/7ТА rs3064744 гена *UGT1A1* генотип ТТ rs4149056 гена *SLCO1B1* является протективным в отношении СЖ (ТТ vs ТС + СС: ОШ = 0,41, 95% ДИ 0,24–0,71, $p = 0,002$), а генотип ТС и аллель С – генотипом и аллелем риска синдрома (ТС vs ТТ + СС: ОШ = 2,36, 95% ДИ 1,35–4,14, $p = 0,004$; С vs Т: ОШ = 1,91, 95% ДИ 1,23–2,97, $p = 0,005$ соответственно).

Ассоциации генотипов варианта rs4149056 с концентрацией общего или неконъюгированного билирубина выявлено не было ($p > 0,05$, табл. 2).

Таблица 2

Концентрация общего и неконъюгированного билирубина в зависимости от генотипа rs4149056, Me (Q_{25} – Q_{75}), мкмоль/л		
Генотип rs4149056	Общий билирубин	Неконъюгированный билирубин
ТТ	36,8 (27,0–31,3)	30,0 (20,6–35,0)
ТС	35,0 (26,2–40,2)	27,9 (20,5–33,6)
СС	36,8 (27,9–40,2)	30,1 (21,3–40,2)

Концентрация общего или неконъюгированного билирубина, с которой производился поиск ас-

социации, – случайно выявленная концентрация, с которой пациент обратился на прием к врачу, в течение жизни у пациентов могла наблюдаться более выраженная гипербилирубинемия. Средняя концентрация общего билирубина в группе СЖ – 36,9 мкмоль/л (27,2–42,2), неконъюгированного билирубина – 29,9 мкмоль/л (21,0–36,1). При этом существует статистически значимая разница концентрации билирубинов в зависимости от генотипов варианта rs3064744 гена *UGT1A1*. Концентрация общего ($p < 0,01$) и неконъюгированного ($p < 0,01$) билирубина больше у носителей генотипа 7ТА/7ТА rs3064744 гена *UGT1A1* по сравнению с носителями генотипов 6ТА/6ТА и 6ТА/7ТА (носители редких генотипов не были включены в расчеты) (табл. 3). Таким образом, даже случайно выявленная концентрация общего и неконъюгированного билирубина больше у носителей генотипа 7ТА/7ТА rs3064744 гена *UGT1A1*. Это позволяет предположить, что при наличии ассоциации концентрации билирубинов с генотипами варианта rs4149056 она была бы выявлена.

Таблица 3

Концентрация общего и неконъюгированного билирубина в зависимости от генотипа rs3064744 гена <i>UGT1A1</i> , Me (Q_{25} – Q_{75}), мкмоль/л		
Генотип rs3064744	Общий билирубин	Неконъюгированный билирубин
7ТА/7ТА	38,2 (28,1–44,6)	31,1 (22,2–37,9)
6ТА/6ТА + 6ТА/7ТА	31,7 (22,2–37,9)	24,9 (18,5–28,7)

ОБСУЖДЕНИЕ

Ген *SLCO1B1* (solute carrier organic anion transporter family member 1B1, 12p12.1) кодирует трансмембранный рецептор, специфический для клеток печени, который опосредует независимое от натрия поглощение многочисленных эндогенных соединений, включая билирубин, участвует в выведении из крови в гепатоциты таких лекарственных соединений, как статины, бромсульфоталеин и рифампицин [4].

Оба из исследуемых вариантов относятся к миссенс-вариантам, приводящим в замене аминокислот в аминокислотной последовательности белка (rs2306283 – с.388А>G, р.Asn130Asp; rs4149056 – с.521Т>С, р.Val174Ala).

Полученные частоты редких аллелей исследуемых вариантов в контрольной группе не отличаются от данных GnomAD: частота редкого аллеля С rs2306283, по данным GnomAD для европейской популяции, – 0,37, rs4149056 – 0,2.

Вариант rs2306283, по данным ClinVar, доброкачественный для синдрома Жильбера, синдрома

Ротора. Показано, что экспрессия белка *SLCO1B1* значимо ассоциирована с вариантом rs2306283 [5]. Проведены исследования варианта rs2306283 в отношении изменения метаболизма некоторых лекарственных препаратов (статинов, сорафениба, рокурония и других) [6–10]. В Китае в группе женщин выявлена ассоциация rs2306283 с риском легочного туберкулеза [11]. У новорожденных в Китае не удалось выявить ассоциацию rs2306283 с гипербилирубинемией [12]. В нашем исследовании также не обнаружена ассоциация варианта rs2306283 с фенотипом синдрома Жильбера.

По данным ClinVa, вариант rs4149056 доброкачественный для синдрома Ротора, патогенный для синдрома Жильбера, имеет отношение к метаболизму симвастатина, аторвастатина, розувастатина. Есть данные о том, что вариант rs4149056 снижает транспортную активность белка *SLCO1B1*, что увеличивает в плазме концентрацию ряда веществ, транспорт которых связан с этим белком [13]. Проведены многочисленные исследования ассоциации варианта rs4149056 с развитием миопатии на фоне приема статинов [14, 15].

В Корее показана связь варианта с фармакокинетикой рифампицина, применяемого в терапии туберкулеза [16]. Носители аллеля С rs4149056 имеют повышенный риск кровотечения по сравнению с носителями генотипа ТТ при приеме эдоксабана [17]. Проведено исследование, показавшее влияние rs4149056 на концентрацию лопинавира (антиретровирусный препарат) у пациентов с ВИЧ-инфекцией [18]. В одном из исследований показана ассоциация уровня протеина *SLCO1B1*, аллеля С и генотипа ТС rs4149056 с экссудативной возрастной макулярной дегенерацией [19]. В Китае в группе женщин выявлена ассоциация генотипа СС и аллеля С rs4149056 с риском легочного туберкулеза [11]. По данным крупного метаанализа 2009 г., rs4149056 влияет на уровень общего билирубина (он объясняет около 1% вариабельности уровня общего билирубина) [3]. В исследовании в Чили rs4149056 не показал корреляции с уровнем общего билирубина, фенотипом синдрома Жильбера [20].

Согласно полученным нами данным, аллель С rs4149056 является аллелем риска неконъюгированной гипербилирубинемии, что также наблюдалось и в исследовании у новорожденных с неонатальной гипербилирубинемией в Индии. В этом исследовании дизайна «случай – контроль» носителей редких аллелей изученных вариантов (в том числе варианта rs4149056) было значимо больше в группе случая по сравнению с группой контроля. При этом носительство более трех из изученных вариантов (rs4124874,

rs8175347 гена *UGT1A1*, rs2306283 и rs4149056 гена *SLCO1B1*) также чаще встречалось в группе случая, а средние уровни общего билирубина в крови и потребность в фототерапии увеличивались в зависимости от количества коэкспрессируемых вариантов [21]. Ассоциация rs4149056 гена *SLCO1B1* с неонатальной гипербилирубинемией также показана и для новорожденных в Китае: носители генотипа СС имели больших риск неонатальной гипербилирубинемии по сравнению с носителями других генотипов [22]. По нашим данным, генотип ТС является генотипом риска доброкачественной неконъюгированной гипербилирубинемии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, согласно результатам проведенного исследования, однонуклеотидный вариант rs2306283 гена *SLCO1B1* не ассоциирован с доброкачественной неконъюгированной гипербилирубинемией. Генотип ТС, аллель С однонуклеотидного варианта rs4149056 гена *SLCO1B1* являются генотипом и аллелем риска синдрома Жильбера, а генотип ТТ – условно протективный в отношении развития синдрома, прежде всего для носителей генотипа 6ТА/7ТА rs3064744 гена *UGT1A*.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- King D., Armstrong M.J. Overview of Gilbert's syndrome. *Drug Ther. Bull.* 2019;57(2):27–31. DOI: 10.1136/dtb.2018.000028.
- Bielinski S.J., Chai H.S., Pathak J., Talwalkar J.A., Limburg P.J., Gullerud R.E. et al. Mayo Genome Consortium: a genotype-phenotype resource for genome-wide association studies with an application to the analysis of circulating bilirubin levels. *Mayo Clin. Proc.* 2011;86(7):606–614. DOI: 10.4065/mcp.2011.0178.
- Johnson A.D., Kavousi M., Smith A.V., Chen M.H., Dehghan A., Aspelund T. et al. Genome-wide association meta-analysis for total serum bilirubin levels. *Hum. Mol. Genet.* 2009;18(14):2700–2710. DOI: 10.1093/hmg/ddp202.
- dbGene *SLCO1B1* solute carrier organic anion transporter family member 1B1. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/10599>
- Peng K.W., Bacon J., Zheng M., Guo Y., Wang M.Z. Ethnic variability in the expression of hepatic drug transporters: absolute quantification by an optimized targeted quantitative proteomic approach. *Drug Metab. Dispos.* 2015;43(7):1045–1055. DOI: 10.1124/dmd.115.063362.
- Saber-Ayad M., Manzoor S., El-Serafi A., Mahmoud I., Abusnana S., Sulaiman N. Statin-induced myopathy *SLCO1B1* 521T > C is associated with prediabetes, high body mass index and normal lipid profile in Emirati population. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2018;139:272–277. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.03.014.
- Liu J.E., Liu X.Y., Chen S., Zhang Y., Cai L.Y., Yang M. et al. *SLCO1B1* 521T > C polymorphism associated with rosuvastatin-induced myotoxicity in Chinese coronary artery disease patients: a nested case-control study. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2017;73(11):1409–1416. DOI: 10.1007/s00228-017-2318-z.
- Choi H.Y., Bae K.S., Cho S.H., Ghim J.L., Choe S., Jung J.A. et al. Impact of *CYP2D6*, *CYP3A5*, *CYP2C19*, *CYP2A6*, *SLCO1B1*, *ABCB1*, and *ABCG2* gene polymorphisms on the pharmacokinetics of simvastatin and simvastatin acid. *Pharmacogenet. Genomics.* 2015;25(12):595–608. DOI: 10.1097/FPC.0000000000000176.
- Bins S., Lenting A., El Bouazzaoui S., van Doorn L., Oomen-de Hoop E., Eskens F.A. et al. Polymorphisms in *SLCO1B1* and *UGT1A1* are associated with sorafenib-induced toxicity. *Pharmacogenomics.* 2016;17(14):1483–1490. DOI: 10.2217/pgs-2016-0063.
- Mei Y., Wang S.Y., Li Y., Yi S.Q., Wang C.Y., Yang M. et al. Role of *SLCO1B1*, *ABCB1*, and *CHRNA1* gene polymorphisms on the efficacy of rocuronium in Chinese patients. *J. Clin. Pharmacol.* 2015;55(3):261–268. DOI: 10.1002/jcph.405.
- Li W., Liu W., Wang X., Dou R., Zhu Z. *SLCO1B1* polymorphisms are associated with the susceptibility to pulmonary tuberculosis in Chinese females. *Biochem. Genet.* 2024;62(1):385–394. DOI: 10.1007/s10528-023-10392-y.
- Lin F., Xu J.X., Wu Y.H., Chen Z.K., Chen M.T., Ma Y.B. et al. Red blood cell membrane-related gene variants and clinical risk factors in Chinese neonates with hyperbilirubinemia. *Neonatology.* 2023;120(3):371–380. DOI: 10.1159/000529783.
- Niemi M., Pasanen M.K., Neuvonen P.J. Organic anion transporting polypeptide 1B1: a genetically polymorphic transporter of major importance for hepatic drug uptake. *Pharmacol. Rev.* 2011;63(1):157–181. DOI: 10.1124/pr.110.002857.
- Brunham L.R., Lansberg P.J., Zhang L., Miao F., Carter C., Hovingh G.K. et al. Differential effect of the rs4149056 variant in *SLCO1B1* on myopathy associated with simvastatin and atorvastatin. *Pharmacogenomics J.* 2012;12(3):233–237. DOI: 10.1038/tpj.2010.92.
- Linskey D.W., English J.D., Perry D.A., Ochs-Balcom H.M., Ma C., Isackson P.J. et al. Association of *SLCO1B1* c.521T>C (rs4149056) with discontinuation of atorvastatin due to statin-associated muscle symptoms. *Pharmacogenet. Genomics.* 2020;30(9):208–211. DOI: 10.1097/FPC.0000000000000412.
- Hoa P.Q., Kim H.K., Jang T.W., Seo H., Oh J.Y., Kim H.C. et al. Population pharmacokinetic model of rifampicin for personalized tuberculosis pharmacotherapy: effects of *SLCO1B1* polymorphisms on drug exposure. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2024;63(2):107034. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2023.107034.
- Han J.M., Jang E.J., Yee J., Song T.J., Kim D.H., Park J. et al. Association between *SLCO1B1* genetic polymorphisms and bleeding risk in patients treated with edoxaban. *Sci. Rep.* 2023;13(1):15967. DOI: 10.1038/s41598-023-43179-7.
- Dragović G., Dimitrijević B., Kušić J., Soldatović I., Jevtović D., Olagunju A. et al. Influence of *SLCO1B1* polymorphisms on lopinavir C_{trough} in Serbian HIV/AIDS patients. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2020;86(7):1289–1295. DOI: 10.1111/bcp.14230.
- Liutkeviciene R., Vilkeviciute A., Slavinskaite A., Petrauskaitė A., Tatarunas V., Kriauciuniene L. Evaluation of serum

- SLCO1B1 levels and genetic variants of SLCO1B1 rs4149056 and rs2306283 in patients with early and exudative age-related macular degeneration. *Gene*. 2018;676:139–145. DOI: 10.1016/j.gene.2018.07.031.
20. Méndez L., Lagoa M., Quiroga T., Margozzini P., Azócar L., Molina H.R. et al. Prevalencia de síndrome de Gilbert y sus determinantes genéticos en población chilena [Prevalence of Gilbert syndrome and its genetic determinants in Chile]. *Rev. Med. Chil.* 2013;141(10):1266–1274. Spanish. DOI: 10.4067/S0034-98872013001000005.
21. D'Silva S., Colah R.B., Ghosh K., Mukherjee M.B. Combined effects of the *UGT1A1* and *OATP2* gene polymorphisms as major risk factor for unconjugated hyperbilirubinemia in Indian neonates. *Gene*. 2014;547(1):18–22. DOI: 10.1016/j.gene.2014.05.047.
22. Li Y., Wu T., Chen L., Zhu Y. Associations between G6PD, OATP1B1 and BLVRA variants and susceptibility to neonatal hyperbilirubinaemia in a Chinese Han population. *J. Paediatr. Child Health*. 2019;55(9):1077–1083. DOI: 10.1111/jpc.14346.

Благодарности

Авторы выражают глубокую признательность врачам терапевтам и гастроэнтерологам г. Новосибирска за помощь в формировании группы лиц с синдромом Жильбера, д-ру мед. наук Софье Константиновне Малотиной, д-ру мед. наук Диане Вахтанговне Денисовой за предоставленную возможность сформировать контрольную группу из банков ДНК проекта MONICA, скрининга школьников и молодых людей.

Вклад авторов

Иванова А.А. – разработка концепции и дизайна, молекулярно-генетический анализ, интерпретация данных. Апарцева Н.Е. – формирование группы СЖ и контрольной группы, молекулярно-генетический анализ. Каширина А.П., Иванова Ю.В. – молекулярно-генетический анализ. Немцова Е.Г., Курилович С.А., Кручинина М.В. – формирование группы СЖ. Максимов В.Н. – проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи.

Информация об авторах

Иванова Анастасия Андреевна – д-р мед. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, ivanova_a_a@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9460-6294>

Апарцева Наталья Евгеньевна – аспирант, мл. науч. сотрудник, лаборатория генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, tusya_evdokimova@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3772-1058>

Каширина Анастасия Петровна – аспирант, мл. науч. сотрудник, лаборатория генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, kashirina_a_p_91@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1968-9712>

Немцова Елена Геннадьевна – канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса, СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, neg-85@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-1501-6796>

Иванова Юлия Владимировна – ординатор, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, juliaivanovvaa@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1251-4610>

Кручинина Маргарита Витальевна – д-р мед. наук, доцент, вед. науч. сотрудник, зав. лабораторией гастроэнтерологии, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, kruchmargo@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-0077-3823>

Курилович Светлана Арсентьевна – д-р мед. наук, профессор, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, kurilovich@yandex.ru, <http://orcid.org/0009-0000-7764-7513>

Максимов Владимир Николаевич – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотрудник, зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, medik11@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7165-4496>

(✉) **Иванова Анастасия Андреевна**, ivanova_a_a@mail.ru

Поступила в редакцию 19.07.2024;
одобрена после рецензирования 30.07.2024;
принята к публикации 12.09.2024

УДК 616.2-002.182-06:616.131-008.331.1
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-36-44>

Статистическое моделирование для определения типа течения саркоидоза органов дыхания и параметров, ассоциированных с поражением сердца, как способ стратификации риска развития легочной гипертензии

Калачева Т.П.¹, Денисова О.А.¹, Бразовская Н.Г.¹, Федосенко С.В.¹, Карнаушкина М.А.²,
Останко В.Л.¹, Чернявская Г.М.¹, Калюжина Е.В.¹, Черногорюк Г.Э.¹, Пальчикова И.А.³,
Романов Д.С.¹, Пурлик И.Л.¹, Кулумаева К.А.¹, Калюжин В.В.¹

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

² Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы (РУДН)
Россия, 117198, г. Москва, Миклухо-Маклая, 6

³ Томская областная клиническая больница (ТОКБ)
Россия, 634063, г. Томск, И. Черных, 96

РЕЗЮМЕ

Цель. С помощью методов статистического моделирования разработать оптимальную модель прогнозирования типа течения саркоидоза органов дыхания (СОД), основанную на выявлении и определении признаков (анамнестических, клинико-лабораторных, данных инструментального обследования и других), ассоциированных с тяжестью течения заболевания и последующей стратификацией долгосрочного риска развития легочной гипертензии (ЛГ).

Материалы и методы. В 12-летнее наблюдательное когортное сравнительное исследование включено 298 больных СОД обоего пола. Проанализировано более 200 различных параметров обследования пациентов. Модели построены методами логистической регрессии и линейного дискриминантного анализа. Качество моделей оценивалось с помощью построения матрицы классификации и расчета чувствительности и специфичности, а также построения и расчета площади под ROC-кривой.

Результаты. Разработаны оптимальные классификационные модели прогнозирования типа течения СОД, построенные с применением разных методов статистического моделирования. Модели продемонстрировали, что ряд характеристик, включая параметры эхокардиографического обследования пациентов (в том числе показатели, позволяющие косвенно диагностировать ЛГ), имеют связь с типом течения заболевания. Совокупность характеристик, ассоциированных с типом течения саркоидоза, позволит прогнозировать тип течения СОД уже при подтверждении диагноза (индивидуальный прогноз), а также тактику ведения пациентов с данной патологией (наблюдательная или требующая назначения патогенетической иммуносупрессивной терапии).

Заключение. Подобная комплексная модель прогнозирования типа течения заболевания у больных некардиологического профиля (СОД) имеет важное значение в отношении стратификации риска развития ЛГ для пациентов с неблагоприятным типом течения саркоидоза. Дальнейший анализ выделенных при построении моделей признаков может помочь клиницистам в реальной клинической практике способствовать более точному прогнозированию типа течения СОД.

Ключевые слова: легочная гипертензия, саркоидоз органов дыхания, трансторакальная эхокардиография, прогнозирование легочной гипертензии

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 нормам и принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом СибГМУ (заключение № 5045 от 28.11.2006).

Для цитирования: Калачева Т.П., Денисова О.А., Бразовская Н.Г., Федосенко С.В., Карнаушкина М.А., Останко В.Л., Чернявская Г.М., Калюжина Е.В., Черногорюк Г.Э., Пальчикова И.А., Романов Д.С., Пурлик И.Л., Кулумаева К.А., Калюжин В.В. Статистическое моделирование для определения типа течения саркоидоза органов дыхания и параметров, ассоциированных с поражением сердца, как способ стратификации риска развития легочной гипертензии. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(1):36–44. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-36-44>.

Statistical modeling to determine severity of respiratory sarcoidosis and parameters associated with cardiac sarcoidosis: as a way to stratify the risk of developing pulmonary hypertension

Kalacheva T.P.¹, Denisova O.A.¹, Brazovskaya N.G.¹, Fedosenko S.V.¹, Karnaushkina M.A.², Ostanko V.L.¹, Chernyavskaya G.M.¹, Kalyuzhina E.V.¹, Chernogoryuk G.E.¹, Palchikova I.A.³, Romanov D.S.¹, Purlik I.L.¹, Kulumaeva K.A.¹, Kalyuzhin V.V.¹

¹ Siberian State Medical University

2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

² Patrice Lumumba Peoples' Friendship University (RUDN University)

6, Miklukho-Maklaya Str., Moscow, 117198, Russian Federation

³ Tomsk Regional Clinical Hospital

96, I. Chernykh Str., Tomsk, 634063, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. Using statistical modeling techniques, we aim to develop a model that optimizes the prediction of severity of sarcoidosis that affects the respiratory system (SRS) based on the identification and determination of signs (anamnesic, clinical, laboratory, instrumental examination data, etc.) associated with disease severity and subsequent stratification of the long-term risk for pulmonary hypertension (PH) development.

Materials and methods. The 12-year observational cohort comparative study included 298 participants, both male and female, who had SRS. More than 200 different patient examination parameters were analyzed. The models were built using logistic regression and linear discriminant analysis. The quality of the models was assessed by constructing a classification matrix, calculating sensitivity and specificity as well as calculating the area under ROC curve.

Results. As a result of the study, optimal classification models were developed for predicting SRS severity, constructed using various methods of statistical modelling. The models demonstrated that several characteristics, including parameters of echocardiography examination of patients (including indicators that allow for indirect diagnosis of PH), are associated with disease severity. A set of characteristics associated with particular sarcoidosis severity will allow prediction of it upon confirmation of diagnosis (individual prognosis), as well as patient management (observation or requiring the prescription of pathogenetic immunosuppressive therapy).

Conclusion. Such a complex model for predicting disease severity in patients with a non-cardiac profile (SRS) is of great importance for risk stratification in terms of PH development in patients with severe sarcoidosis. Further analysis of the features identified during model construction can help clinicians to contribute to more accurate predictions of SRS severity in real-world clinical practice.

Keywords: pulmonary hypertension, respiratory sarcoidosis, transthoracic echocardiography, prognosis of pulmonary hypertension

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

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

Conformity with the principles of ethics. All patients signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the local Ethics Committee of SibMed (Protocol No. 5045 of 28.11.2006).

For citation: Kalacheva T.P., Denisova O.A., Brazovskaya N.G., Fedosenko S.V., Karnaushkina M.A., Ostanko V.L., Chernyavskaya G.M., Kalyuzhina E.V., Chernogoryuk G.E., Palchikova I.A., Romanov D.S., Purlik I.L., Kulumaeva K.A., Kalyuzhin V.V. Statistical modeling to determine severity of respiratory sarcoidosis and parameters associated with cardiac sarcoidosis: as a way to stratify the risk of developing pulmonary hypertension. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(1):36–44. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-36-44>

ВВЕДЕНИЕ

Легочная гипертензия (ЛГ) представляет собой гемодинамическое и патофизиологическое состояние, которое осложняет течение многих респираторных и сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Проблема прогнозирования течения ЛГ при разных нозологиях на разных стадиях выявления заболевания стоит достаточно остро, особенно с использованием доступных практическому врачу клинических, лабораторных, инструментальных критериев [2–4].

Легочная гипертензия при саркоидозе органов дыхания (СОД) относится к V клинической группе в соответствии с клинической классификацией ЛГ (2020 г.), включающей неясные и (или) многофакторные механизмы заболевания, а также ЛГ, развившейся на фоне системных и метаболических нарушений. При этом ЛГ при саркоидозе наряду с вовлечением паренхимы легких может быть также обусловлена как поражением сердца (патологией левых камер), так и гранулематозной артериопатией [2].

Метод катетеризации правых отделов сердца (КПОС) остается обязательной составляющей в определении давления в легочной артерии (ЛА) и золотым стандартом диагностики ЛГ. Диагноз ЛГ выставляется в случае регистрации среднего давления в ЛА (ДЛА_{ср.}) более 25 мм рт. ст. в покое и более 30 мм рт. ст. при физической нагрузке [2, 5]. Одними из основных показаний для проведения КПОС чаще всего являются оценка гемодинамики, а также диагностика ЛГ. Несмотря на то, что процедура КПОС относится к малоинвазивным методикам, требующим тщательного медицинского контроля для обеспечения безопасности пациента, ее применение ограничено в рутинной клинической практике.

К таким ограничениям можно отнести: наличие специального оборудования и специализированных отделений в медицинском учреждении, а также обя-

зательная госпитализация пациента за 4–6 ч до проведения катетеризации сердца; низкая доступность исследования вследствие недостатка квалифицированных кадров в области интервенционной кардиологии, владеющих определенными навыками проведения исследования; инвазивные риски и развитие ряда потенциальных осложнений (риск инфекции в месте введения катетера, кровотечения и др.); несогласие пациента на проведение инвазивной методики и др. Оспаривается применение КПОС при динамическом наблюдении пациентов с ЛГ [2, 4–6].

В этой связи достойной альтернативой КПОС является трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ), доплерографические методики которой сегодня вносят наиболее значимый вклад в оценку ЛГ. Согласно клиническим рекомендациям Минздрава РФ по ЛГ, опубликованным в 2020 г., ЭхоКГ – это единственный широкодоступный неинвазивный метод, с помощью которого возможно оценить давление в ЛА у пациентов с подозрением на ЛГ [2]. Всем больным с риском развития ЛГ должно проводиться тщательное обследование с применением ЭхоКГ, преимуществом которого является неинвазивная оценка внутрисердечной гемодинамики, а также расчет давления в камерах сердца и в ЛА в режиме реального времени [4–7]. Эхокардиография позволяет оценить не только уровень систолического давления в ЛА, но и получить важную информацию о причине и осложнениях ЛГ. С помощью этого метода диагностики можно исключить поражения клапанного аппарата сердца, болезни миокарда, врожденные пороки сердца с шунтированием крови слева направо, приводящие к развитию ЛГ [4, 8].

Прогнозирование продолжительности жизни больного с ЛГ по-прежнему остается сложным вопросом, поскольку заболевание может прогрессировать как очень быстро, приводя к внезапному ухудшению состояния и смерти, так и медленно – на протяжении

нескольких лет. Можно отметить лишь, что обычно продолжительность жизни пациента зависит от типа ЛГ и причины ее возникновения [9–11].

Саркоидоз – многофакторное хроническое системное воспалительное заболевание неизвестной этиологии с иммунным компонентом. С учетом отсутствия специфических клинических проявлений этой патологии его диагностика вызывает значительные затруднения [12]. Характерной особенностью является формирование гранул без казеозного распада, поражающих практически все органы, вызывающих нарушения его функции и изменяющих структуру ткани [11–13].

Ежегодно увеличивается количество случаев саркоидоза с неблагоприятным течением и формированием осложнений. В зависимости от типа течения СОД выбирается определенная стратегия лечения. При благоприятном типе медикаментозное лечение не требуется, а при неблагоприятном течении необходимо назначение системных глюкокортикостероидов (СГКС) и цитостатиков. Степень активности данной патологии может быть различной и зависит как от выраженности общевоспалительных симптомов, так и от числа органов, вовлеченных в патологический процесс, и степени их структурно-функциональных нарушений [14–16].

В связи с важностью прогнозирования тяжести патологического процесса перспективным направлением является проведение анализа полученных клиничко-лабораторных параметров, данных инструментального обследования пациентов и выделение признаков, напрямую влияющих на течение саркоидоза [16]. Как правило, ЛГ, ассоциированная с саркоидозом, связана с неблагоприятным прогнозом. Несмотря на то, что наиболее часто она встречается у больных с тяжелыми стадиями саркоидоза, иногда может развиваться в случае отсутствия поражения легочной паренхимы. Среди пациентов с терминальной стадией саркоидоза, ожидающих трансплантацию легких, ЛГ встречается приблизительно в 75% случаев, что свидетельствует о высокой смертности. Легочная гипертензия может быть ранним проявлением саркоидоза и у пациентов без показаний к трансплантации. Именно этим обусловлен значимый интерес к данной междисциплинарной проблеме формирования ЛГ, ассоциированной с летальностью при СОД [17, 18].

Целью работы явилась разработка оптимальных классификационных моделей прогнозирования типа течения СОД, основанных на выявлении и определении признаков (анамнестических, клиничко-лабораторных, данных инструментального обследования и других), ассоциированных с тяжестью течения сар-

коидоза и последующей стратификацией риска развития ЛГ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа проводилась в период с 2007 по 2019 г. на базе ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница». При обследовании пациентов на базе пульмонологического стационара и в амбулаторных условиях кабинета саркоидоза консультативно-диагностической поликлиники анализу подвергнуты 298 случаев саркоидоза в возрасте от 19 до 74 лет, 107 (35,9%) мужчин и 191 (64,1%) женщина. Данные ЭхоКГ на момент установления диагноза были доступны у 145 пациентов.

Средний возраст дебюта СОД составил 42 (34; 52) года. Средняя продолжительность заболевания саркоидозом на момент включения в исследование составила $5,6 \pm 0,2$ лет, при этом самый длительный анамнез болезни у пациента – 30 лет. Диагноз саркоидоза установлен в соответствии с критериями консенсуса Всемирной ассоциации саркоидоза и других гранулематозных заболеваний (1999 г.) подтвержден морфологически и (или) при наличии типичной клиничко-рентгенологической картины, при условии исключения других заболеваний со схожими проявлениями [19].

По результатам оценки особенностей долгосрочного течения саркоидоза сформированы две группы пациентов: 1-я группа – 163 пациента с благоприятным типом течения саркоидоза; 2-я группа – 135 пациентов с неблагоприятным типом течения саркоидоза. Благоприятный тип течения саркоидоза определялся при наличии самопроизвольного регресса заболевания, в том числе спонтанного, без применения СГКС или на фоне случайного непродолжительного назначения небольших доз СГКС, при отсутствии рецидивов заболевания, похудения и генерализованных форм саркоидоза. Неблагоприятный тип течения саркоидоза – при наличии прогрессирования и рецидивов заболевания, генерализованных форм саркоидоза [4, 7, 8]. При описании характера течения заболевания использовались такие понятия, как активная фаза (прогрессирование), фаза регрессии (спонтанная или под влиянием лечения) и фаза стабилизации (стационарная), представленные в Федеральных клинических рекомендациях по диагностике и лечению саркоидоза 2022 г. [4].

В работе проанализировано более 200 различных параметров и характеристик, полученных в результате обследования пациентов. Так, у всех больных СОД проведен анализ жалоб, анамнестических данных, осуществлена динамическая оценка лабораторных показателей (общий и биохимический анализ

крови, общий анализ мочи, результаты «Диаскин» теста), данных функциональных и инструментальных методов исследования (спирометрия, рентгенография и компьютерная томография высокого разрешения (КТВР) органов грудной клетки и легких, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек, ЭКГ, трансторакальная ЭхоКГ), наличия поражения саркоидозом внутренних органов. Подтверждение диагноза «саркоидоз» выполнено с помощью гистологического исследования биоптатов из пораженного очага в легких и (или) внутригрудных лимфоузлов.

Статистический анализ данных проводился с помощью пакета программы RStudio v. 4.3.1 и пакета прикладных программ Statistica 13.3. Описательная статистика количественных признаков, не имеющих нормальное распределение, представлена в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей Me (Q_1 ; Q_3). Сравнение межгрупповых различий выполнено с использованием непараметрического критерия Манна – Уитни. Уровень статистической значимости принимали $p < 0,05$. Математическая модель прогнозирования строилась с использованием метода логистической регрессии с пошаговым включением. Качество модели оценивалось с помощью построения матрицы классификации и расчета чувствительности и специфичности, а также построения и расчета площади под ROC-кривой [9].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди большого многообразия вариантов течения саркоидоза сочетание изменений в легких с патологией сердечно-сосудистой системы по-прежнему остается сложной проблемой ведения данной группы пациентов ввиду неблагоприятного прогноза, а также сложностей, возникающих на этапе диагностики заболевания [13, 14]. В настоящее время диагностика саркоидоза представляет определенные трудности, поскольку этиология, патогенез и факторы риска развития самого заболевания до конца не ясны [15, 16]. Существуют различные мнения о зависимости частоты выявления ЛГ от стадии саркоидоза и активности патологического процесса [8, 15]. Прижизненная диагностика саркоидоза сердца довольно сложна в связи с невысокой специфичностью клинических признаков и низкой (20–30%) чувствительностью результатов эндомиокардиальной биопсии [18].

По результатам анализа показателей доплер-ЭхоКГ, у больных СОД отмечены изменения морфометрических параметров левых и правых отделов сердца. Так, дилатация полости левого предсердия (ЛП) зарегистрирована у 10,3% пациентов и левого желудочка (ЛЖ) в 3,4% случаев. Для диагностики

дилатации выходного тракта правого желудочка, ствола и ветвей ЛА измерения проводили из парастерального доступа, по короткой оси, на уровне корня аорты [5, 6]. Дилатация ПЖ выявлена у 17,9% пациентов, из которых большинство (65,3%) принадлежало к группе с неблагоприятным типом течения саркоидоза. Статистически значимых отличий между группами по показателям, отражающим функции правых отделов сердца, а также при их сравнении с таковыми в группе контроля получено не было за исключением показателя ДЛАСр.

Общепринятым диагностическим критерием стандартного ЭхоКГ протокола, позволяющим диагностировать ЛГ, является значение расчетной величины среднего давления в легочной артерии (рДЛАСр.) > 35 мм рт. ст. [1, 6–8]. В результате проведенного исследования значение рДЛАСр. > 35 мм рт. ст. выявлено у 11 (7,6%) больных СОД, что составило 2,7% случаев при благоприятном течении СОД и 12,7% (более чем в 4 раза чаще) в группе с неблагоприятным течением заболевания ($\chi^2 = 409,5$; $p = 0,01$). Средний стаж СОД на момент диагностики ЛГ составил 2,6 лет. Для оценки давления в ЛА при доплер-ЭхоКГ выполнено исследование скорости трикуспидальной регургитации (ТР). Пограничным значением при этом является величина показателя более 2,8 м/с [1, 5, 6, 8]. Величина ТР в группе 1 (2,4 м/с) не отличалась от ТР в группе 2 (2,6 м/с), $p = 0,18$.

Учитывая отсутствие специфических симптомов ЛГ у больных некардиологического профиля, ее диагностика требует четкого соблюдения диагностического алгоритма с постепенным переходом от наиболее частых причин развития ЛГ к более редким для их последовательного исключения. В этой связи основной целью комплексного обследования больного с подозрением на ЛГ является ее диагностика на ранней стадии развития, а также оценка функционального и гемодинамического статуса [14, 16].

Для построения моделей прогнозирования типа течения СОД было проведено сравнение групп пациентов с благоприятным и неблагоприятным течением саркоидоза. Далее была построена модель на основе показателей трансторакальной ЭхоКГ, косвенно отражающих поражение сердца при саркоидозе, которое сложно верифицировать в клинической практике [1, 5, 6, 8].

Для построения модели использовались следующие предикторы: пол, возраст на момент начала заболевания, наличие внелегочных локализаций саркоидоза, данные компьютерной томографии (КТ): количественная оценка поражения легочной паренхимы, зоны выраженного пневмофиброза, новые элементы диссеминированного процесса, интерсти-

циальный компонент, лимфопения, преимущественная зона поражения, кожные проявления.

Модель была получена методом бинарной логистической регрессии путем пошагового исключения предикторов. В итоговую модель вошли: наличие внелегочных локализаций у пациента (отношение шансов (ОШ) 2,99, 95%-й доверительный интервал (95% ДИ) (1,32; 7,03)), кожных проявлений (ОШ 3,19, 95% ДИ (1,12; 9,46)), выраженного пневмофиброза (ОШ 4,50, 95% ДИ (1,38; 16,24)), новых элементов диссеминированного процесса (ОШ 8,84, 95% ДИ (3,32; 26,72)), интерстициального компонента (ОШ 3,76, 95% ДИ (1,20; 12,55)), лимфопении (ОШ 1,88, 95% ДИ (0,87; 4,15)), а также количественная оценка изменений в легких (ОШ 1,65, 95% ДИ (1,21; 2,31)), пол (ОШ 2,51, 95% ДИ (1,06; 6,32)).

Чувствительность модели была равна 84%, специфичность составила 86%, процент правильных решений – 85%. Площадь под ROC-кривой равна 0,9, что соответствует высокому качеству модели.

Уравнение модели имеет вид:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(-4,916 + 1,097 * \text{ВЛ} + 1,159 * \text{КП} + 1,504 * \text{ВП} + 2,180 * \text{СДК} + 1,329 * \text{ИК} + 0,633 * \text{Л} + 0,500 * \text{КОИЛ} + 0,919 * \text{Пол})}}$$

Если значение функции для переменной p больше 0,5, то прогнозируется наступление неблагоприятного течения СОД, если меньше – благоприятного течения заболевания.

Затем была построена модель, основанная на параметрах трансторакальной ЭхоКГ, данных рентгенологического обследования и КТВР. Для построения модели был выбран метод бинарной логистической регрессии. В модель вошли: зоны гипокинезов, выявленные при проведении ЭхоКГ, толщина задней стенки ЛЖ (ТЗС ЛЖ, мм), рентгенологическая стадия, наличие немногочисленных очагов поражения в легких при проведении КТВР (таблица).

Таблица

Предикторы типа течения саркоидоза					
Показатель	Коэффициент	ОШ	ДИ		p
			2,5%	97,5%	
Свободный член	-3,9				<0,025
ТЗС ЛЖ, мм	0,1	1,16	0,84	1,62	0,383
Немногочисленные очаги поражения в легких	-0,8	0,43	0,16	0,91	0,049
Зоны гипокинезов по ЭхоКГ	1,3	3,51	0,52	69,28	0,265
Рентгенологическая стадия	1,4	4,15	1,79	10,94	0,002

Уравнение логистической регрессии имеет вид:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(-3,886 + 1,255 * \text{ЗГ} + 0,145 * \text{ТЗСЛЖ} + 1,423 * \text{РС} - 0,839 * \text{НОПЛ})}}, \quad (1)$$

где ЗГ – зоны гипокинезов, выявленные по результатам проведения ЭхоКГ (есть, нет); ТЗС ЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка (мм); РС – рентгенологическая стадия (нет изменений, 1, 2, 3-я стадия); НОПЛ – наличие немногочисленных очагов поражения в легких (есть, нет).

В качестве точки отсечения взято стандартное значение 0,5. Решающее правило (1) работает так: если вероятность p , рассчитанная по формуле (1), больше 0,5, то тип течения заболевания классифицируется как «неблагоприятный», если меньше 0,5, то «благоприятный».

Пример применения модели 1. Пациент М. с верифицированным СОД, 3-й рентгенологической стадией, отсутствием зон гипокинезов по ЭхоКГ, без немногочисленных очагов поражения в легких, ТЗС ЛЖ – 11 мм. Рассчитанное значение $p = 0,99$, что больше 0,5. Следовательно, тип течения саркоидоза

классифицируется как «неблагоприятный». Предсказанное значение совпадает с действительным, установленным через 13 мес наблюдения.

Качество модели оценивалось с помощью тестовой выборки. Чувствительность составила 80%, специфичность – 73%, процент правильных решений – 77%. Площадь под ROC-кривой равна 0,81.

Большинство параметров, оцениваемых у пациентов в клинической практике, относятся к категориальным признакам, которые определяются врачами субъективно. Поэтому более информативными можно считать модели, построенные с использованием количественных признаков. Методом статистического моделирования, в котором в качестве предикторов выступают количественные признаки, является линейный дискриминантный анализ.

С его помощью была построена модель, в которую вошли следующие предикторы: возраст на момент начала заболевания, уровень кальция в крови, индекс Тиффно (пребронходилатационный), а также некоторые эхокардиографические параметры: ТЗС ЛЖ (мм), толщина межжелудочковой перегородки

(ТМЖП, мм), объем ПЖ, фракция выброса (ФВ) ЛЖ (%) и уровень АСТ (Ед/л).

Все перечисленные предикторы модели весьма разнообразны и неспецифичны. Размеры ПЖ могут указывать на развитие хронического легочного сердца. Кроме того, выявление структурных изменений сердца, в первую очередь, правых его отделов (увеличение размеров правого предсердия (ПП) и ПЖ) имеет значение при эхокардиографической диагностике ЛГ [5, 6]. Наличие зон гипокинезов, ФВ менее 50% и ТМЖП ЛЖ (истончение ≤ 4 мм на расстоянии 10 мм от фиброзного кольца аортального клапана или ее гипертрофия в базальных отделах) также могут свидетельствовать о появлении ранних признаков ЛГ [4, 16].

Также эти данные позволяют косвенно предполагать поражение сердца при саркоидозе, что очень сложно доказать в клинической практике, учитывая, что прижизненная диагностика СОД сердца довольно сложна в связи с неспецифичностью клинических признаков [19]. Показатель АСТ тоже может указывать на поражение сердечной мышцы или миоцит (клинически редко диагностируется), а также поражение печени при саркоидозе.

Полученная модель является статистически значимой (значение лямбды Уилкса равно 0,83; $F(8,143) = 3,7$; $p < 0,001$).

Уравнение имеет вид:

$$y = 0,380 * Ca^{2+} + 0,096 * ПЖ - 0,941 * ИТ + 0,349 * T_{з.ст.} - 0,173 * T_{МЖП} - 0,098 * ФВ + 0,407 * АСТ + 0,063 * В, \quad (2)$$

где Ca^{2+} – уровень кальция в крови (ммоль/л); ПЖ – объем правого желудочка (мл); ИТ – индекс Тиффно (%); ЗС ЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ (мм); ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки (мм); ФВ – фракция выброса ЛЖ (%), АСТ (Ед/л); В – возраст на момент начала заболевания (годы).

Решающее правило (2) работает так: если значение y , рассчитанное по формуле (2) меньше – 0,01, то тип течения классифицируется как «неблагоприятный», если больше – 0,01, то – «благоприятный».

Пример применения модели 2. Пациент К., с установленным диагнозом СОД в возрасте 50 лет (0,56) на момент верификации диагноза, с уровнем кальция в крови 2,54 ммоль/л (0,36), индексом Тиффно (пребронходилатационный) 100% (–3,21), ТЗС ЛЖ – 10 мм (–0,40), ТМЖП – 9 мм (–0,21), объемом ПЖ 22 мл (1,06), фракцией выброса ЛЖ – 69% (–0,20), уровнем АСТ – 36 Ед/л (–0,71). Рассчитанное значение $y = 2,93$, что больше – 0,01, следовательно, тип течения классифицируется как «благоприятный». Предсказанное значение совпадает с действительным, установленным через 10 месяцев наблюдения.

Качество модели оценивалось с помощью тестовой выборки. Чувствительность составила 86%, специфичность – 87%, процент правильных решений – 85%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день выделить фенотип при СОД, а также оценить тип течения заболевания представляется весьма сложным. По разным литературным данным, установка стажа заболевания и оценка течения саркоидоза может занимать минимум от 1 года до 10 лет ввиду абсолютно разных причин, от отсутствия универсального маркера активности саркоидоза до склонности к хроническому волнообразному течению [20, 21].

В результате исследования с применением разных методов статистического моделирования построены модели, позволяющие прогнозировать тип течения саркоидоза.

1. Неблагоприятный тип течения СОД у больных характеризовался развитием ЛГ более чем в 4 раза чаще, чем благоприятный тип заболевания ($\chi^2 = 409,5$; $p = 0,01$).

2. Первая модель, построенная на основе используемых в клинической практике признаков, имеет высокое качество прогнозирования и включает в себя такие предикторы, как пол, возраст на момент начала заболевания, наличие внелегочных локализаций саркоидоза, данные КТ, лимфопения, преимущественная зона поражения легких, кожные проявления. Модель 1, характеризуется чувствительностью 84% и специфичностью 86%.

4. Вторая модель, основанная на параметрах трансторакальной ЭхоКГ, в том числе включающая показатели, позволяющие косвенно судить о развитии ЛГ и поражении сердца при саркоидозе в зависимости от его степени тяжести, обладает чувствительностью 80% и специфичностью 73%.

Обе модели включают различные группы признаков, позволяющих с разных точек зрения оценить взаимосвязь различных факторов с типом течения СОД. Применение предложенных моделей в клинической практике позволит прогнозировать тип течения СОД уже при подтверждении диагноза, что может быть полезным для принятия решения о выборе тактики ведения пациента (наблюдательная или требующая назначения патогенетической иммуносупрессивной терапии). Кроме того, совокупность характеристик, ассоциированных с типом течения саркоидоза, включает некоторые эхокардиографические показатели (ТЗС ЛЖ, ТМЖП, объем ПЖ, ФВ ЛЖ), принимая во внимание более высокий риск развития ЛГ у больных с неблагоприятным течением заболевания.

Таким образом, комплексные модели прогнозирования типа течения СОД, объединяющие самые различные параметры, ассоциированные с тяжестью течения саркоидоза, имеют решающее значение для прогнозирования типа течения заболевания, в том числе с учетом более высокого риска развития ЛГ.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Шмальц А.А., Грамович В.В., Данилов Н.М., Веселова Т.Н. и др. Евразийские рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии (2023). *Евразийский кардиологический журнал*. 2024;(1):6–85. DOI: 10.20538/1682-0363-2018-4-229–237.
2. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации. Российское кардиологическое общество. «Одобрено на заседании Научно-практического совета Министерства здравоохранения Российской Федерации (заседание от 16.10.2020)». URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/159_1
3. Руденко Б.А., Фещенко Д.А., Шаноян А.С. Эндоваскулярные методы денервации легочных артерий в лечении пациентов с легочной гипертензией: методические рекомендации под ред. О.М. Драпкиной. М.: ФГБУ НМИЦ ТПМ» Минздрава России, 2020:60.
4. Межрегиональная общественная организация «Российское Респираторное Общество». Общероссийская общественная организация «Российское научное медицинское общество терапевтов». Общероссийская общественная организация «Педиатрическое респираторное общество». Клинические рекомендации. Саркоидоз. 2022. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/736_1
5. Неклюдова Г.В., Науменко Ж.К. Эхокардиография при диагностике легочной гипертензии. *Практическая пульмонология*. 2015;17(4):48–56.
6. Глазун Л.О. Современная эхокардиографическая оценка легочной гипертензии и функции правого желудочка. *Здравоохранение Дальнего Востока*. 2020;4:112–120. DOI: 10.33454/1728-1261-2020-3-112-120.
7. Авдеев С.Н. Легочная гипертензия при саркоидозе. *Пульмонология*. 2016;26(6):725–735. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-6-725-735.
8. Zhang R.F., Zhou L., Ma G.F., Shao F.C., Wu X.H., Ying K.J. Diagnostic value of transthoracic Doppler echocardiography in pulmonary hypertension: a meta-analysis. *American Journal of Hypertension*. 2010;23:1261–1264. DOI: 10.1038/ajh.2010.188.
9. Шаныгин С.И., Ковалев В.В. Корреляционный и регрессионный анализ: учеб. для вузов. М.: Юрайт, 2024:70. (Высшее образование). ISBN 978-5-534-18393-1.
10. Воронкова О.О., Цветкова О.А., Авдеев С.Н., Рогова Е.Ф., Абдуллаева Г.Б. Саркоидоз с поражением сердца и моноклональной гаммапатией. *Кардиология*. 2020;60(4):151–156. DOI: 10.18087/cardio.2020.4.n712.
11. Визель А.А., Авдеев С.Н., Визель И.Ю., Шакирова Г.Р., Власенко А.Е. Течение саркоидоза у пациентов, получающих системные глюкокортикостероиды. *Пульмонология*. 2023;3(5):634–644. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-5-634-644.
12. Берг Е.Е., Кудрявцев И.В., Кудлай Д.А., Старшинова А.А. Особенности течения и диагностики хронического саркоидоза. *Трансляционная медицина*. 2024;11(1):6–18. DOI: 10.18705/2311-4495-2024-11-1-6-18.
13. Лебедева Е.В. Функциональное состояние миокарда и особенности гемодинамики малого круга кровообращения у больных саркоидозом легких по данным эхокардиографии. Научно-исследовательский институт пульмонологии СПб.: Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, 2004:23.
14. Шария А.М., Мартынюк Т.В. Клиническое течение и прогноз у пациентов с идиопатической легочной артериальной гипертензией по данным современных регистров. *Кардиологический вестник*. 2021;16(3):23–27. DOI: 10.17116/Cardiobulletin20211603123.
15. Трисветова Е.Л., Юдина О.А., Смоленский А.З., Черствый Е.Д. Диагностика изолированного саркоидоза сердца. *Архив патологии*. 2019;81(1):57–64. DOI: 10.17116/patol20198101157.
16. Майрина С.В., Рыжкова Д.В., Митрофанова Л.Б., Рыжков А.В., Муртазалиева П.М., Моисеева О.М. Современные подходы к диагностике и лечению саркоидоза сердца: результаты когортного исследования. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5301. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5301.
17. Zhang R., Dai L.Z., Xie W.P., Yu Z.X., Wu B.X., Pan L. et al. Survival of Chinese patients with pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Chest*. 2011;140(2):301–309. DOI: 10.1378/chest.10-2327.
18. Попонина Ю.С., Попонина Т.М., Мочула О.В., Чернявская Г.М., Рябов В.В. Саркоидоз сердца: трудности и возможности дифференциальной диагностики с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в реальной клинической практике (клинический случай). *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2022;37(1):142–148. DOI: 10.29001/2073-8552-2022-37-1-142-148.
19. Bickett A.N., Lower E.E., Baughman R.P. Sarcoidosis diagnostic score: a systematic evaluation to enhance the diagnosis of sarcoidosis. *Chest*. 2018;154(5):1052–1060. DOI: 10.1016/j.chest.2018.05.003.
20. Авдеев С.Н., Барбараш О.Л., Баутин А.Е., Волков А.В., Веселова Т.Н., Галявич А.С., и др. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(12):4683. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4683.
21. Терпигорев С.А., Эль Зейн Б.А., Верещагина В.М., Палеев Н.Р. Саркоидоз и проблемы его классификации. *Вестник РАМН*. 2012;(5):30–37. DOI: 10.15690/vramn.v67i5.271.

Вклад авторов

Калачева Т.П., Денисова О.А., Черногорюк Г.Э., Калюжина Е.В., Пурлик И.Л. – разработка концепции и дизайна, набор, анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи. Федосенко С.В., Карнаушкина М.А., Калюжин В.В., Чернявская Г.М. – проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи. Останко В.Л., Пальчикова И.А., Романов Д.С., Кулумаева К.А. – набор, анализ и интерпретация данных. Бразовская Н.Г. – статистическая обработка, анализ и интерпретация данных.

Информация об авторах

Калачева Татьяна Петровна – канд. мед. наук, доцент кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии, СибГМУ, г. Томск, tatyana-kalachyova@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4292-7723>

Денисова Ольга Александровна – канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск, oadeni@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-1652-9622>

Бразовская Наталия Георгиевна – канд. мед. наук, доцент кафедры медицинской и биологической кибернетики СибГМУ, г. Томск, brang@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0706-9735>

Федосенко Сергей Вячеславович – д-р мед. наук, профессор кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии, СибГМУ, г. Томск, s-fedosenko@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6655-3300>

Карнаушкина Мария Александровна – д-р мед. наук, профессор кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С. Моисеева, РУДН, г. Москва, kar3745@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-8791-2920>

Останко Валентина Леонидовна – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск, valala@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9950-721X>

Чернявская Галина Михайловна – д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск, chernyavskayag@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-0105-2307>

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>

Пальчикова Инна Александровна – врач-пульмонолог, врач-ревматолог, ревматологическое отделение консультативно-диагностической поликлиники, ОГАУЗ ТОКБ, г. Томск, pial83@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4968-1110>

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

Пурлик Игорь Леонидович – д-р мед. наук, профессор кафедры патологической анатомии, СибГМУ, г. Томск, igor0812@rambler.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3757-0173>

Кулумаева Карина Альбертовна – ординатор, кафедра госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск, karina.kulumaeva12@mail.ru, <http://orcid.org/0009-0002-5933-3873>

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>

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

Поступила в редакцию 31.07.2024;
одобрена после рецензирования 05.08.2024;
принята к публикации 12.09.2024

УДК 616.895.8:612.018.2:616.89-008.441.44
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-45-51>

Влияние уровней гормонов гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси на суицидальный риск у пациентов с шизофренией

Корнетова Е.Г.¹, Галкин С.А.¹, Лобачева О.А.¹, Меднова И.А.¹,
Корнетов А.Н.¹, Бохан Н.А.^{1,2}

¹ Научно-исследовательский институт (НИИ) психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук
Россия, 634014, г. Томск, ул. Алеутская, 4

² Национальный исследовательский Томский государственный университет (НИ ТГУ)
Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 36

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценить влияние уровней тиреотропного гормона (ТТГ), свободного трийодтиронина (T_3 св.) и свободного тироксина (T_4 св.) в сыворотке крови пациентов с шизофренией с суицидальным риском.

Материалы и методы. Обследовано 120 больных (75 женщин и 45 мужчин). Суицидальный риск оценивался по шкале безнадежности Бека (Beck Hopelessness Scale, BHS). Уровни T_3 св., T_4 св. и ТТГ в сыворотке крови у пациентов определяли с помощью наборов для иммуноферментного анализа. Для выявления связей между исследуемыми показателями использовался множественный линейный регрессионный анализ и однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA).

Результаты. Среди 120 пациентов с шизофренией у 11 (9,2%) были выявлены повышенные значения ТТГ в сыворотке крови ($>4,0$ мМЕ/л), у 108 (90%) снижены показатели T_3 св. ($<4,0$ пкмоль/л), у 42 (35%) – снижены показатели T_4 св. ($<10,3$ пкмоль/л). Обнаружены статистически значимые различия уровня безнадежности между группами пациентов с нормальным и повышенным показателем ТТГ ($F(1,118) = 5,160$, $p = 0,025$), а также с нормальным и сниженным показателем T_3 св. ($F(1,118) = 4,568$, $p = 0,035$).

Заключение. Установлено, что на уровень безнадежности по шкале Бека у больных шизофренией оказывают значимое влияние показатели ТТГ и T_3 св. в сыворотке крови. Результаты данного исследования подтверждают необходимость регулярного динамического мониторинга показателей гормонов гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси у пациентов с шизофренией с целью сохранения ее нормального функционирования, а также предотвращения неблагоприятных последствий в виде суицидальных попыток и суицидов.

Ключевые слова: шизофрения, тиреоидные гормоны, ТТГ, безнадежность, суицидальный риск

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

Источник финансирования. Исследование проведено в рамках выполнения государственного задания № 075-01392-23-00 «Персонализированная диагностика и терапия больных полиморбидными расстройствами шизофренического и аффективного спектра», регистрационный номер 123041900006-4.

✉ Корнетов Александр Николаевич, alkornetov@gmail.com

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено биоэтическим комитетом НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (протокол № 157 от 18.11.2022).

Для цитирования: Корнетова Е.Г., Галкин С.А., Лобачева О.А., Меднова И.А., Корнетов А.Н., Бохан Н.А. Влияние уровней гормонов гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси на суицидальный риск у пациентов с шизофренией. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(1):45–51. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-45-51>.

The impact of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis hormone levels on suicide risk in patients with schizophrenia

Kornetova E.G.¹, Galkin S.A.¹, Lobacheva O.A.¹, Mednova I.A.¹, Kornetov A.N.¹, Bokhan N.A.^{1,2}

¹ Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMС), Russian Academy of Sciences 4, Aleutskaya Str., Tomsk, 634014, Russian Federation

² National Research Tomsk State University 36, Lenin Av., Tomsk, 634050, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To assess the impact of thyroid stimulating hormone (TSH), free triiodothyronine (FT3) and free thyroxine (FT4) concentrations in the blood serum of patients with schizophrenia with suicide risk.

Materials and methods. A total of 120 patients with schizophrenia (75 women and 45 men) were examined. Suicide risk was assessed using the Beck Hopelessness Scale (BHS). Serum levels of FT3, FT4 and TSH in patients with schizophrenia were determined using enzyme immunoassay kits. Multiple linear regression analysis and single-factor analysis of variance (ANOVA) were used to identify the relationships between the studied indicators.

Results. Among 120 patients with schizophrenia, 11 patients (9.2%) had elevated serum TSH values (> 4.0 mME/L), 108 (90%) had decreased FT3 levels, (< 4.0 pmol/L), 42 (35%) had decreased FT4 levels (< 10.3 pmol/L). The study revealed statistically significant differences in the level of hopelessness between the groups of patients with normal and elevated TSH ($F(1.118) = 5.160, p = 0.025$), as well as with normal and decreased FT3 ($F(1.118) = 4.568, p = 0.035$).

Conclusion. It was found that TSH and FT3 concentrations in blood serum significantly affect the level of hopelessness assessed using the Beck scale in patients with schizophrenia. The results of this study confirm the need for regular dynamic monitoring of hormone levels of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in patients with schizophrenia in order to maintain its normal functioning, as well as prevent adverse effects in the form of suicide attempts and suicide.

Keywords: schizophrenia, thyroid hormones, TSH, hopelessness, suicide risk.

Conflict of interest. The authors declare no obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was conducted as part of the state task No. 075–01392–23–00 “Personalized diagnosis and therapy of patients with polymorbid disorders of the schizophrenic and affective spectrum”, registration number 123041900006–4.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local Bioethics Committee at the Mental Health Research Institute, Tomsk NRMС (Protocol No. 157 of 18.11.2022).

For citation: Kornetova E.G., Galkin S.A., Lobacheva O.A., Mednova I.A., Kornetov A.N., Bokhan N.A. The impact of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis hormone levels on suicide risk in patients with schizophrenia. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(1):45–51. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-45-51>.

ВВЕДЕНИЕ

Шизофрения является тяжелым психическим расстройством, которое часто начинается с чувства катастрофы, переживаемым пациентом. Она, как правило, носит хронический характер, сопровождается ангедонией, приводит к инвалидизации и существенному сокращению продолжительности и качества жизни пациентов [1, 2]. Наличие коморбидной соматической патологии (кардиоваскулярные заболевания, ожирение, сахарный диабет и др.) и самоубийства выступают главными причинами ранней смертности и в среднем на 10 лет сокращают продолжительность жизни больных шизофренией [3, 4]. До сих пор механизмы развития шизофрении остаются малопонятными, однако исследования показали, что нейроэндокринные нарушения могут занимать важное место в развитии этого расстройства, определять характер течения, клинические проявления, а также в возникновении сопутствующей патологии, осложнений и нежелательных явлений антипсихотической терапии [5–7].

Функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси имеет решающее значение для развития и нормального функционирования головного мозга [6]. Предыдущие исследования выявили связь колебаний уровня гормонов щитовидной железы с различными проявлениями психических заболеваний и ответом на терапию [5–9]. В относительно недавних наших исследованиях обнаружено значительное снижение в сыворотке крови уровней тиреоидных гормонов и тиреотропного гормона (ТТГ) у пациентов с шизофренией в сравнении со здоровыми индивидами [7, 10].

Роль различных состояний щитовидной железы на формирование психопатологической симптоматики в структуре шизофрении ранее уже отражалась в литературе [6, 7, 10, 11]. Это еще раз подчеркивает мультифакториальную природу не только самого расстройства, но и ведущей симптоматики в клинической картине. Таким образом, предиктивная роль тиреоидных гормонов и ТТГ относительно прогноза шизофрении в настоящее время уже очевидна. Примером является сильная отрицательная корреляция между негативной симптоматикой, имеющей неблагоприятное течение, и уровнем ТТГ [12]. Кроме того, изменения уровней тиреоидных гормонов связаны с лечением антипсихотиками, на фоне кото-

рого часто развивается субклинический гипотиреоз [13]. Однако вопрос о роли функционирования гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси в развитии суицидального поведения у больных шизофренией остается малоизученным, а имеющиеся данные неоднозначны.

Так, например, обнаружено, что лица с попытками самоубийства в анамнезе и без различались только по показателям свободного трийодтиронина (T_3 св.) [14]. Причем пациенты с суицидальными попытками чаще имели сниженные показатели T_3 св. [14]. В другом исследовании было продемонстрировано, что суицидальные мысли чаще возникают у больных шизофренией только с более высоким уровнем свободного тироксина (T_4 св.) [11]. Также существует предположение, что низкий уровень ТТГ может быть связан с предрасположенностью к депрессии и суицидальному поведению [15, 16]. Это натолкнуло нас на гипотезу наличия «пессимистической» связи между ТТГ, тиреоидными гормонами, шизофренией и суицидальным риском.

Цель исследования – оценить влияние концентраций ТТГ, T_3 св. и T_4 св. в сыворотке крови больных шизофренией с суицидальным риском.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось согласно протоколу, одобренному локальным биоэтическим комитетом НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (протокол № 157 от 18.11.2022). Всего было обследовано 120 пациентов с шизофренией (75 (62,5%) женщин и 45 (37,5%) мужчин, F20.0 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10)) в возрасте 43 [36; 52] лет и длительностью заболевания 15 [9; 23] лет, проходивших лечение на базе клиники НИИ психического здоровья. Критериями включения в данное исследование были: возраст 18–55 лет, подтвержденный диагноз шизофрении по критериям МКБ-10, наличие добровольного информированного согласия каждого пациента. Критерии не включения устанавливались следующими: клинически выраженная зависимость от психоактивных веществ за исключением табака, умственная отсталость или деменция, наличие отягощенного неврологического анамнеза (травмы головного мозга, инсульт), заболевания щитовидной железы, прием заместительной гормонотерапии.

На момент начала исследования все включенные пациенты находились на базисной терапии, 95 (79,2%) из них получали антипсихотики первой генерации: галоперидол, зуклопентиксол, хлорпромазин, хлорпротиксен, 25 (20,8%) – антипсихотики второй генерации: кветиапин, клозапин, оланзапин, рисперидон в одобренных Минздравом России терапевтических дозах, которые были пересчитаны на хлорпромазиновый эквивалент (CPZeq). Данный перерасчет позволил вычислить медиану общей антипсихотической нагрузки, которая в итоге составила 482,5 [271; 758,5] мг/сут, при этом продолжительность терапии была 11 [5; 19] лет.

На всех включенных в исследование пациентов выполнялись детализированные индивидуальные регистрационные карты, которые включали в себя общую информацию, совокупность социодемографических, клинических и терапевтических характеристик, а также данные психометрического обследования. Объективная оценка выраженности психопатологических проявлений была выполнена с использованием Шкалы позитивных и негативных синдромов (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) [17] в адаптированной русской версии – SCI-PANSS [18]. Общий балл PANSS в целом по выборке составил 107 [96; 116], выраженность позитивной симптоматики – 25 [22; 28] баллов против 24 [22; 29] негативной при общепсихопатологической симптоматике – 56 [51; 61]. Суицидальный риск регистрировался по шкале безнадежности Бека (Beck Hopelessness Scale, BHS) [19]. С помощью данного инструмента измеряется выраженность негативного отношения к собственному предполагаемому будущему, что дает возможность косвенно определить суицидальный риск [20]. Исследования с применением данной шкалы показали, что она может использоваться для оценки суицидального риска [21], в том числе у больных шизофренией [22].

Взятие крови у пациентов проводили утром натощак из локтевой вены в вакуумные пробирки Vacuette, сыворотку крови получали центрифугированием при 2 000 об/мин в течение 30 мин. Концентрации ТТГ, Т₃св. и Т₄св. в сыворотке крови пациентов определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов АО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск, Россия). В соответствии с инструкцией по применению наборов референсные интервалы Т₃св., Т₄св. и ТТГ в сыворотке крови составили 4,0–8,6 пкмоль/л, 10,3–24,5 пкмоль/л и 0,4–4,0 мМЕ/л соответственно.

Проведение статистического анализа осуществлялось в пакете прикладных программ Statistica

12.0 (Dell). Проверка согласия данных с законом нормального распределения проведена с помощью теста Шапиро – Уилка. Она показала, что все полученные нами данные не соответствовали нормальному распределению. Поэтому параметрические данные отражены в виде медианы нижнего и верхнего квартилей $Me [Q_1; Q_3]$. Непараметрические данные приведены в виде частотных показателей в абсолютных (n) и относительных единицах (%). Для выявления связей между исследуемыми показателями использовался множественный линейный регрессионный анализ и однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). За пороговую границу статистической значимости (p) был принят уровень 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

С помощью множественной линейной регрессии было верифицировано влияние каждого гормона на уровень безнадежности, выявленный у пациентов (таблица). Оказалось, что полученная в ходе расчетов модель оказалась статистически незначимой ($F(3,116) = 1,166, p = 0,325$). R^2 составил 0,029. Это говорит о том, что показатели ТТГ и тиреоидных гормонов объясняют 2,9% вариативности уровня безнадежности по шкале Бека. Все исследуемые предикторы безнадежности (ТТГ ($t = -1,676, p = 0,096$), Т₃св. ($t = -0,607, p = 0,544$) и Т₄св. ($t = -0,224, p = 0,822$)) оказались статистически незначимыми.

Таблица

Значения коэффициентов множественной линейной регрессионной модели зависимости безнадежности от показателей ТТГ и тиреоидных гормонов				
Показатель	Коэффициент (В)	Стандартная ошибка	t -критерий	p
Константа	9,012	2,711	3,323	0,001
ТТГ	-0,426	0,254	-1,676	0,096
Т ₃ св.	-0,397	0,654	-0,607	0,544
Т ₄ св.	-0,045	0,203	-0,224	0,822

Далее показатели ТТГ и тиреоидных гормонов были преобразованы в категориальные переменные (0 – норма, 1 – отклонение) на основе нормативных (референсных) значений. Таким образом, среди 120 пациентов с шизофренией у 11 (9,2%) были выявлены повышенные значения ТТГ в сыворотке крови ($>4,0$ мМЕ/л), у 108 (90%) снижены показатели Т₃св. ($<4,0$ пкмоль/л), у 42 (35%) – снижены показатели Т₄св. ($<10,3$ пкмоль/л). Соответственно, на основании полученных категорий проведена оценка влияния уровня гормонов, принадлежащих гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси, на уровень безнадежности методом однофакторного дисперсионного анализа (рис.).

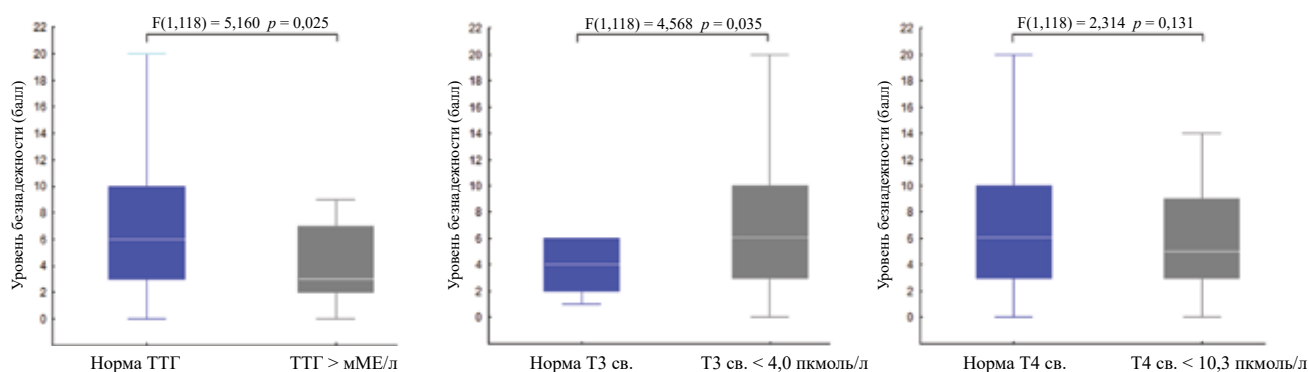


Рисунок. Боксплоты уровня безнадежности в зависимости от показателей гормонов гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси

По результатам однофакторного дисперсионного анализа обнаружены статистически значимые различия уровня безнадежности между группами пациентов с нормальным и повышенным показателем ТТГ ($F(1,118) = 5,160$, $p = 0,025$), а также с нормальным и сниженным показателем T_3 св. ($F(1,118) = 4,568$, $p = 0,035$). Представленные группы пациентов были сопоставимы по социально-демографическим и клинико-терапевтическим показателям ($p > 0,05$). Таким образом, на уровень безнадежности по шкале Бека у больных шизофренией оказывали значимое влияние показатели ТТГ и T_3 св. в сыворотке крови.

ОБСУЖДЕНИЕ

В представленном исследовании проведена оценка влияния уровней гормонов гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси у пациентов с шизофренией на суицидальный риск. В ходе проведения дисперсионного анализа нами обнаружено значимое влияние сывороточных показателей ТТГ и T_3 св. у данных пациентов на уровень безнадежности, что подтверждает роль функционирования щитовидной железы в суицидальном поведении больных шизофренией.

Многие авторы связывают ТТГ с психотическими симптомами, тревогой и депрессией [15, 16]. Тиреотропный гормон может увеличить суицидальный риск, усугубляя тревогу, депрессию и психотические симптомы [23]. Однако наше исследование показало, что пациенты с повышенными значениями ТТГ (состояние субклинического гипотиреоза) имели меньший уровень безнадежности и, как следствие, меньший суицидальный риск. У пациентов со сниженным T_3 св. мы наблюдали значительно более выраженный уровень безнадежности. Наши выводы относительно влияния трийодтиронина на суицидальный риск у больных шизофренией подтвердили результаты предыдущих исследований, представленных в систематическом обзоре и метаанализе F.J.K. Toloza и соавт. [24].

Как известно, ТТГ и тиреоидные гормоны взаимодействуют друг с другом по механизму обратной отрицательной связи [25]. Снижение гормонов щитовидной железы (гипофункция) влечет повышение синтеза гипофизом ТТГ. Таким образом, мы предполагаем, что в состоянии гипотиреоза у больных шизофренией повышенный синтез ТТГ, оказывая компенсаторное влияние на функции щитовидной железы и содержание T_3 св. и T_4 св., в частности, может также способствовать снижению суицидального риска.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование показало необходимость постоянного динамического контроля гормонального уровня в гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси у лиц с шизофренией с целью сохранения и поддержания нормального нейроэндокринного баланса, а также превенции суицидальных попыток и суицидов.

Следует подчеркнуть, что наше исследование напрямую не позволяет оценить причинно-следственные связи между суицидальным риском и гипотиреозом, что развеивает изначальные пессимистические предположения, однако, в соответствии с полученными результатами, мониторинг данных показателей крайне важен для пациентов с шизофренией, особенно в регионах с дефицитом йода.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Oskolkova S.N. Schizophrenia: a narrative review of etiological and diagnostic issues. *Consortium Psychiatricum*. 2022;3(3):20–35. DOI: 10.17816/CP132.
2. Смулевич А.Б., Ключник Т.П., Лобанова В.М., Воронова Е.И. Негативные и позитивные расстройства при шизофрении (аспекты созависимости, психопатологии, патогенеза). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(6-2):13–22. DOI: 10.17116/jnevro202012006213.
3. Корнетова Е.Г., Галкин С.А., Корнетов А.Н., Меднова И.А.,

- Козлова С.М., Бохан Н.А. Перекрестное психометрическое исследование пациентов с параноидной шизофренией с наличием или отсутствием суицидальных попыток в анамнезе. *Суицидология*. 2024;15(1):170–182. DOI: 10.32878/suicid.24-15-01(54)-170-182.
4. Peritogiannis V., Ninou A., Samakouri M. Mortality in schizophrenia-spectrum disorders: recent advances in understanding and management. *Healthcare (Basel)*. 2022;10(12):2366. DOI: 10.3390/healthcare10122366.
5. Горобец Л.Н., Буланов В.С., Литвинов А.В. Частота встречаемости нейроэндокринных дисфункций у больных с параноидной шизофренией в условиях амбулаторной практики. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2016;18(3):27–30.
6. Matuszewska A., Kowalski K., Jawieñ P., Tomkalski T., Gawel-Dąbrowska D., Merwid-Ląd A. et al. The Hypothalamic-pituitary-gonadal axis in men with schizophrenia. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(7):6492. DOI: 10.3390/ijms24076492.
7. Kornetova E.G., Kornetov A.N., Mednova I.A., Lobacheva O.A., Gerasimova V.I., Dubrovskaya V.V. et al. Body fat parameters, glucose and lipid profiles, and thyroid hormone levels in schizophrenia patients with or without metabolic syndrome. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(9):683. DOI: 10.3390/diagnostics10090683.
8. Григорьева Е.А., Павлова Е.А. Сравнительный гормональный и клинический анализ тиреотоксикоза, протекающего со стойкой коморбидной депрессией и без депрессии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(6):12–16. DOI: 10.17116/jnevro20151156112-16.
9. Никитина В.Б., Ветлугина Т.П., Лобачева О.А., Прокопьева В.Д., Лебедева В.Ф. Биологические маркеры прогноза формирования, течения и эффективности терапии психических расстройств и алкогольной зависимости. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2023;118(1):59–70. DOI: 10.26617/1810-3111-2023-1(118)-59-70.
10. Корнетова Е.Г., Тигунцев В.В., Меднова И.А., Лобачева О.А., Корнетов А.Н., Иванова С.А. Уровни гормонов гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси у пациентов с шизофренией, получающих конвенциональные и атипичные антипсихотики. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2023;33(2):51–58.
11. Jose J., Nandeesha H., Kattimani S., Meiyappan K., Sarkar S., Sivasankar D. Association between prolactin and thyroid hormones with severity of psychopathology and suicide risk in drug free male schizophrenia. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*. 2015;444:78–80. DOI: 10.1016/j.cca.2015.02.003.
12. Telo S., Bilgic S., Karabulut N. Thyroid hormone levels in chronic schizophrenic patients: Association with psychopathology. *The West Indian Medical Journal*. 2016;65(2):312–315. DOI: 10.7727/wimj.2015.186.
13. Vedal T.S.J., Steen N.E., Birkeland K.I., Dieset I., Reponen E.J., Laskemoen J.F. et al. Free thyroxine and thyroid-stimulating hormone in severe mental disorders: A naturalistic study with focus on antipsychotic medication. *Journal of Psychiatric Research*. 2018;106:74–81. DOI: 10.1016/j.jpsy-chires.2018.09.014.
14. Pompili M., Gibiino S., Innamorati M., Serafini G., Del Casale A., De Risio L. et al. Prolactin and thyroid hormone levels are associated with suicide attempts in psychiatric patients. *Psychiatry Research*. 2012;200(2-3):389–394. DOI: 10.1016/j.psychres.2012.05.010.
15. Kotkowska Z., Strzelecki D. Depression and Autoimmune Hypothyroidism-Their Relationship and the Effects of Treating Psychiatric and Thyroid Disorders on Changes in Clinical and Biochemical Parameters Including BDNF and Other Cytokines-A Systematic Review. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022;15(4):391. DOI: 10.3390/ph15040391.
16. Nuguru S.P., Rachakonda S., Sripathi S., Khan M.I., Patel N., Meda R.T. Hypothyroidism and Depression: A Narrative Review. *Cureus*. 2022;14(8):e28201. DOI: 10.7759/cureus.28201.
17. Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 1987;13(2):261–276. DOI: 10.1093/schbul/13.2.261.
18. Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. М., 2001:238.
19. Beck A.T., Weissman A., Lester D., Trexler L. The measurement of pessimism: the hopelessness scale. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 1974;42(6):861–865. DOI: 10.1037/h0037562.
20. Huth-Bocks A.C., Kerr D.C.R., Ivey A.Z., Kramer A.C., King C.A. Assessment of psychiatrically hospitalized suicidal adolescents: self-report instruments as predictors of suicidal thoughts and behavior. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2007;46(3):387–395. DOI: 10.1097/chi.0b013e31802b9535.
21. Beck A.T., Steer R.A. Clinical predictors of eventual suicide: a five to ten-year prospective study of suicide attempters. *Journal of Affective Disorders*. 1989;17(3):203–209. DOI: 10.1016/0165-0327(89)90001-3.
22. Aloba O., Esan O., Alimi T. Adaptation of the Beck Hopelessness Scale as a suicide risk screening tool among Nigerian patients with schizophrenia. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*. 2018;22(1):19–24. DOI: 10.1080/13651501.2017.1356928.
23. Duntas L.H., Maillis A. Hypothyroidism and depression: salient aspects of pathogenesis and management. *Minerva Endocrinologica*. 2013;38(4):365–377.
24. Toloza F.J.K., Mao Y., Menon L., George G., Borikar M., Thumma S. et al. Association of Thyroid Function with Suicidal Behavior: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(7):714. DOI: 10.3390/medicina57070714.
25. Горобец Л.Н., Иванова Г.П., Ганзенко М.А. Гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная ось. Депрессия и риск развития соматических заболеваний: Руководство для врачей. М.: Специальное издательство медицинских книг, 2018:104–111.

Вклад авторов

Корнетова Е.Г. – разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, написание и редактирование текста рукописи. Галкин С.А. – обзор публикаций по теме статьи, написание и перевод текста рукописи, статистический анализ. Лобачева О.А. – обзор публикаций по теме статьи, обследование выборки. Меднова И.А. – обследование выборки, формирование базы данных. Корнетов А.Н. – разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, написание и редактирование текста рукописи, перевод текста рукописи. Бохан Н.А. – окончательное утверждение темы рукописи.

Информация об авторах

Корнетова Елена Георгиевна – д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, отделение аффективных состояний, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск, ekornetova@outlook.com, <http://orcid.org/0000-0002-5179-9727>

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

Лобачева Ольга Анатольевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник, лаборатория клинической психонейроиммунологии и нейробиологии, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск, oalobacheva@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7477-6296>

Меднова Ирина Андреевна – канд. мед. наук, науч. сотрудник, лаборатория молекулярной генетики и биохимии, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, irinka145@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-8057-3305>

Корнетов Александр Николаевич – д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник, отделение аффективных состояний, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск, alkornetov@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-2342-7504>

Бохан Николай Александрович – д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, директор НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ; профессор, кафедра психотерапии и психологического консультирования, ТГУ, г. Томск, bna909@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-1052-855X>

(✉) **Корнетов Александр Николаевич**, alkornetov@gmail.com

Поступила в редакцию 24.07.2024;
одобрена после рецензирования 06.08.2024;
принята к публикации 12.09.2024

УДК 616.127-005.8:085.22:546.34:57.085.14
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-52-59>

Механизмы кардиопротекторного эффекта лития

Мухомедзянов А.В.¹, Плотников Е.В.^{2,3,4}, Маслов Л.Н.¹, Чернов В.И.^{2,5}, Нарыжная Н.В.¹,
Слидневская А.С.¹, Юсубов М.С.², Ларькина М.С.^{2,3}, Артамонов А.А.⁶, Белоусов М.В.^{2,3}

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

² Национальный исследовательский Томский политехнический университет (НИ ТПУ)
Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 30

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

⁴ Научно-исследовательский институт (НИИ) психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук
Россия, 634021, Россия, Томск, ул. Алеутская, 4

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

⁶ Институт медико-биологических проблем (ИМБП) Российской академии наук (РАН)
Россия, 123007, г. Москва, Хорошёвское шоссе, 76а

РЕЗЮМЕ

Цель. Исследование механизмов инфаркта – лимитирующего действия хлорида лития (LiCl) на модели инфаркта миокарда *in vivo*. Инфаркт миокарда является одной из основных причин смерти взрослого трудоспособного населения в экономически развитых странах. В настоящее время в клинической практике не существует препаратов, которые с высокой эффективностью защищали бы миокард от ишемии/реперфузии, поэтому имеется необходимость в разработке новых лекарственных средств, способных ограничить размер инфаркта и снизить смертность.

Материалы и методы. Моделирование инфаркта миокарда проводили на крысах линии Вистар путем окклюзии коронарной артерии (45 мин) и реперфузии (120 мин). Молекулярный механизм защитного действия хлорида лития исследовали на модели инфаркта с помощью соответствующих блокаторов, в том числе неселективных и селективных блокаторов АТФ-чувствительного калиевого канала и NO-синтазы.

Результаты. Введение LiCl до ишемии значительно уменьшало размер инфаркта, при этом NO-синтаза, циклооксигеназа-2, протеинкиназа С, эндогенные опиоиды не были вовлечены в кардиопротекторный эффект лития. Кардиопротекторный эффект LiCl опосредован через открытие сарколеммального АТФ-чувствительного калиевого канала (сарКАТФ-канала).

Заключение. Хлорид лития может предотвратить ишемическое и реперфузионное повреждение сердца. Основные клеточные пути инфаркт-лимитирующего действия LiCl реализуются в основном через открытие сарКАТФ-каналов.

Ключевые слова: литий, инфаркт миокарда, кардиопротекция, калиевые каналы, ишемия/реперфузия

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

Источник финансирования. Программа «Приоритет 2030».

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 207 от 23.12.2020).

Для цитирования: Мухомедзянов А.В., Плотноков Е.В., Маслов Л.Н., Чернов В.И., Нарыжная Н.В., Слидневская А.С., Юсубов М.С., Ларкина М.С., Артамонов А.А., Белоусов М.В. Механизмы кардиопротекторного эффекта лития. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(1):52–59. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-52-59>.

Mechanisms of the cardioprotective effect of lithium

Mukhomedzyanov A.V.¹, Plotnikov E.V.^{2, 3, 4}, Maslov L.N.¹, Chernov V.I.^{2, 5}, Naryzhnaya N.V.¹, Slidnevskaya A.S.¹, Yusubov M.S.², Larkina M.S.^{2, 3}, Artamonov A.A.⁶, Belousov M.V.^{2, 3}

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

² National Research Tomsk Polytechnic University (NR TPU) 30, Lenina Av., Tomsk. 634050, Russian Federation

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

⁴ Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMC), Russian Academy of Sciences 4, Aleutskaya Str., Tomsk, 634021, Russian Federation

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

⁶ Institute of Biomedical Problems, Russian Academy of Sciences 76a, Khoroshevskoe Highway, Moscow, 123007, Russian Federation

ABSTRACT

Background. A study of the mechanisms of infarct size-limiting effects of lithium chloride (LiCl) on a model of myocardial infarction *in vivo*. Myocardial infarction is one of the main causes of death among the adult working population in economically developed countries. Currently, there are no drugs in clinical practice that would effectively protect the myocardium against ischemia – reperfusion injury, so there is a need to develop new drugs that can limit infarct size and reduce mortality.

Aim. To study the mechanisms of infarct size-limiting effects of lithium chloride.

Materials and methods. A study was performed in anesthetized Wistar rats with coronary artery occlusion (45 min) and reperfusion (120 min). The molecular mechanism of the protective effects of LiCl was examined in this model using appropriate blockers, including non-selective and selective blockers of ATP-sensitive potassium channel and NO synthase.

Results. Administration of LiCl before ischemia significantly reduced infarct size as well as the incidence of ventricular arrhythmias. Administration of LiCl after ischemia also promoted a decrease in infarct size. NO synthase, cyclooxygenase-2, protein kinase C, and endogenous opioids were not involved in the cardioprotective effect of lithium. The cardioprotective effect of LiCl is mediated via sarcolemmal ATP-sensitive potassium channel (sarcK_{ATP} channel) opening.

Conclusion. LiCl reduced infarct size and prevented reperfusion cardiac injury. The main cellular ways of the infarct size-limiting effects of LiCl are mediated through the sarcK_{ATP} channel opening.

Keywords: lithium, myocardial infarction, cardioprotection, potassium channels, ischemia/reperfusion

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. Priority 2030 Program.

Conformity with the principles of ethics. All experiments were performed in compliance with the principles of humanity set forth in the European Community directives (86/609/EEC) and the Declaration of Helsinki and approved by the Ethics Committee at the Cardiology Research Institute of TNIMC, Protocol No. 207 of 23.12.2020). The equipment of the Center for Collective Use "Medical Genomics" of Tomsk NIMC was used in the work.

For citation: Mukhomedzyanov A.V., Plotnikov E.V., Maslov L.N., Chernov V.I., Naryzhnaya N.V., Slidnevskaya A.S., Yusubov M.S., Larkina M.S., Artamonov A.A., Belousov M.V. Mechanisms of the cardioprotective effect of lithium. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(1):52–59. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-52-59>.

ВВЕДЕНИЕ

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) является одной из основных причин смерти среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [1, 2]. Летальность при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST составляет 4,6–6,8% [3, 4], а у пациентов с кардиогенным шоком в течение 30 дней превышает 20% [5, 6]. Вероятность гибели больных с ОИМ прежде всего связана с размером инфаркта, сопутствующими нарушениями ритма, а также временем проведения фармакологической или хирургической реперфузии. Реперфузия обеспечивает восстановление коронарного кровотока, но при этом способствует возникновению реперфузионных повреждений сердца.

В настоящее время в клинической практике отсутствуют препараты, способные существенно повышать устойчивость сердца к реперфузии, а следовательно, уменьшать размер инфаркта. Наиболее эффективным методом лечения ОИМ является чрескожное коронарное вмешательство, тем не менее, смертность остается на высоком уровне [3, 4, 7, 8]. В связи с этим существует острая необходимость в разработке новых лекарств, способных уменьшить размер инфаркта. Литий (Li^+) и его соли представляют особый интерес в этом отношении. Литий обладает широким спектром биологической активности, включая нормотимическую, цитопротекторную, антиоксидантную и антиапоптотическую [9–11].

Ранее сообщалось, что Li^+ способен повышать устойчивость сердца крысы к ишемии-реперфузии *in vitro* [12, 13]. Однако было неясно, может ли Li^+ ограничивать размер инфаркта *in vivo*. Рецепторные и сигнальные механизмы инфаркт-лимитирующего эффекта Li^+ до сих пор детально не изучены. В ряде работ показано, что кардиопротекторный эффект LiCl зависит от активации циклооксигеназы [12, 13]. Существуют данные, которые указывают на участие опиоидных рецепторов (ОР) в антиноцицептивном эффекте Li^+ , а также что Li^+ способен активировать АТФ-чувствительные K^+ -каналы ($\text{K}_{\text{АТФ}}$ -каналы) [14, 15]. Известно, что $\text{K}_{\text{АТФ}}$ -каналы, опиоидные рецеп-

торы, протеинкиназа С (ПКС), циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2), NO-синтаза (NOS) играют важную роль в механизмах повышения толерантности сердца к ишемии/реперфузии [16–20]. В данном исследовании мы изучили инфаркт-лимитирующее действие лития и определили молекулярный механизм кардиопротекции на моделях *in vivo*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования был спланирован в соответствии с ARRIVE guidelines 2.0 для отчетности по исследованиям на животных [21]. В работе использовали аутбредных крыс-самцов линии Вистар массой 250–300 г. Одно животное рассматривалось как одна экспериментальная единица. Животные содержались при стандартном режиме при температуре 24 ± 2 °С. Крысы получали гранулы обычного корма и питьевую воду *ad libitum*. Распределение животных по группам проводилось случайным образом. Использовали простую рандомизацию с нумерацией животных и распределением их по группам путем выбора набора чисел для каждой группы с помощью генератора случайных чисел. Двенадцать подопытных животных вошли в каждую экспериментальную группу и были обработаны методами параметрической статистики.

Контрольная группа (модель ишемии/реперфузии без фармакологического лечения) состояла из 12 экспериментальных крыс. Исследование проводилось в слепом дизайне. Процедуры хирургического вмешательства и измерения площади инфаркта выполнялись разными специалистами, которые не знали, к какой группе относится животное. Экспериментальные процедуры проводились в соответствии с Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Руководством по уходу и использованию лабораторных животных. Фармакологическое воздействие в экспериментальных группах включало использование солей лития и других фармакологических агентов, детально описанных ниже. Раствор LiCl вводили внутривенно в виде болюса в объеме 1 мл физиологического раствора. Введение раствора лития осу-

шествовалось за 15 мин до коронароокклюзии. Другие фармакологические агенты вводились внутривенно за 25 мин до окклюзии коронарной артерии.

Для наркотизации животных использовали α -хлоралозу (50 мг/кг, внутривенно) и подключали к аппарату искусственной вентиляции легких SAR-830 (CWE Inc., Ardmore, США). Регистрация артериального давления (АД) осуществлялась с помощью датчика давления SS13L (Biopac System Inc., Goleta, США), сопряженного с аппаратом для электрофизиологических исследований MP35 (Biopac System Inc., Goleta, США). Данный прибор также использовался для регистрации электрокардиографии (ЭКГ). Коронароокклюзию (45 мин) осуществляли по методу Neckaretal [22]. Животным проводили торакотомию и удаляли перикард, затем накладывали лигатуру на коронарную артерию. После 45 мин ишемии лигатуру снимали, восстановление кровотока подтверждали появлением эпикардиальной гиперемии. Продолжительность реперфузии составляла 2 ч.

После завершения периода реперфузии сердца извлекали и промывали физиологическим раствором через аорту. Зону риска определяли путем окрашивания миокарда через аорту 5%-м раствором перманганата калия. Затем делали срезы перпендикулярно продольной оси сердца толщиной 1 мм. Зону некроза выделяли из зоны риска путем окрашивания 1%-м раствором 2,3,5-трифенилтетразолия хлорида [22]. Срезы сердца сканировали и рассчитывали площадь инфаркта с помощью программы ImageJ (NIH, США). Размер инфаркта миокарда выражали в процентах от размера зоны риска как соотношение зоны инфаркта к зоне риска.

В работе использовали соединения хлорид лития, L-NAME, глибенкламид, налтрексон, 5-ГД и целексид (Sigma-Aldrich, США), хелеритрин (MedChemExpress, США), гидроксипропил- β -циклодекстрин (TocrisBioscience, Великобритания). HMR 1098 синтезирован и предоставлен компанией Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Германия). Растворы препаратов для введения готовили в физиологическом растворе *ex tempore*. Нерастворимые в воде соединения (глибенкламид, хелеритрин, целексид)

сначала растворяли в 0,1 мл диметилсульфоксида и добавляли 0,9 мл 20%-го гидроксипропил- β -циклодекстрина.

Ранее нами было выявлено, что гидроксипропил- β -циклодекстрин не оказывает влияния на гемодинамику животных, ритм сердца и размер инфаркта. Хлорид лития применялся в дозах 40 и 200 мг/кг внутривенно. Остальные препараты также вводили внутривенно. Налтрексон (неселективный антагонист опиоидных рецепторов) вводили в дозе 5 мг/кг, хелеритрин (селективный ингибитор ПКК) – 5 мг/кг, ингибитор NOS L-NAME – 10 мг/кг, неселективный блокатор K_{ATP} -каналов глибенкламид – 1 мг/кг, 5-гидроксидеканоат (5-ГД, блокатор митохондриальных K_{ATP} (мито K_{ATP}) каналов) – 5 мг/кг, HMR 1098 (селективный блокатор сарколеммальных (сарко K_{ATP}) каналов) – 3 мг/кг, селективный ингибитор ЦОГ-2 целексид – 0,24 мг/кг. А.М. Stevens и соавт. продемонстрировали, что целексид в этой дозе ингибирует ЦОГ-2 [23].

Результаты исследования обработаны с помощью программы Statistica 13.0 (Stat Soft Inc., США). Данные представлены в виде $M \pm \sigma$ (среднее значение $\pm$ стандартное квадратичное отклонение), проверка нормальности проводилась по критерию Шапиро – Уилка. Для сравнения различий между группами использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с поправкой Бонферрони. Различия между группами считались статистически значимыми при $p < 0,005$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У животных контрольной группы достоверных изменений показателей гемодинамики выявлено не было (таблица). L-NAME повышал систолическое артериальное давление и снижал частоту сердечных сокращений. Остальные препараты не оказывали влияния на гемодинамические параметры (см. табл.)

Предварительное введение LiCl (40 мг/кг) статистически значимо ($p = 0,00045$) уменьшало соотношение зона некроза/зона риска на 48% по сравнению с контролем (рис. 1). Увеличение дозы хлорида лития до 200 мг/кг не привело к значимому усилению

Т а б л и ц а

Показатели ЧСС (уд/мин) и АД (мм. рт. ст.) у крыс при коронароокклюзии (45 мин) и реперфузии (120 мин), $M \pm \sigma$

Показатель	Доза, мг/кг	До ишемии		45 мин ишемии		30 мин реперфузия		120 мин реперфузия	
		ЧСС	АД	ЧСС	АД	ЧСС	АД	ЧСС	АД
Контроль		363 $\pm$ 4	124 $\pm$ 3	357 $\pm$ 4	120 $\pm$ 3	352 $\pm$ 5	117 $\pm$ 3	342 $\pm$ 6	113 $\pm$ 4
LiCl	200	364 $\pm$ 4	126 $\pm$ 3	359 $\pm$ 4	121 $\pm$ 4	355 $\pm$ 3	116 $\pm$ 4	346 $\pm$ 5	111 $\pm$ 6
LiCl	40	361 $\pm$ 4	122 $\pm$ 3	355 $\pm$ 5	118 $\pm$ 3	350 $\pm$ 4	114 $\pm$ 3	341 $\pm$ 5	110 $\pm$ 6
Целекоксид	0,24	364 $\pm$ 3	121 $\pm$ 3	357 $\pm$ 4	117 $\pm$ 3	350 $\pm$ 4	113 $\pm$ 3	340 $\pm$ 5	109 $\pm$ 4
L-NAME	10	364 $\pm$ 4	125 $\pm$ 3	334 $\pm$ 5*	145 $\pm$ 3*	326 $\pm$ 6*	147 $\pm$ 4*	320 $\pm$ 6*	149 $\pm$ 6*

Окончание табл.

Показатель	Доза, мг/кг	До ишемии		45 мин ишемии		30 мин реперфузия		120 мин реперфузия	
		ЧСС	АД	ЧСС	АД	ЧСС	АД	ЧСС	АД
Хелеритрин	5	363 ± 4	123 ± 3	357 ± 3	120 ± 4	353 ± 4	115 ± 5	340 ± 6	109 ± 4
Глибенкламид	1	367 ± 3	122 ± 4	363 ± 4	119 ± 3	357 ± 4	115 ± 5	347 ± 4	110 ± 4
HMR 1098	3	365 ± 4	122 ± 3	359 ± 5	119 ± 4	355 ± 5	120 ± 4	347 ± 5	112 ± 5
5-ГД	5	362 ± 5	124 ± 4	358 ± 3	120 ± 3	353 ± 4	117 ± 4	341 ± 4	114 ± 5
Налтрексон	5	365 ± 4	126 ± 4	361 ± 4	122 ± 3	356 ± 3	118 ± 4	345 ± 4	113 ± 5

Примечание. LiCl – хлорид лития; 5-ГД – 5-гидроксидекановая кислота; ЧСС – частота сердечных сокращений; АД – артериальное давление. * $p < 0,005$ по сравнению с контрольной группой.

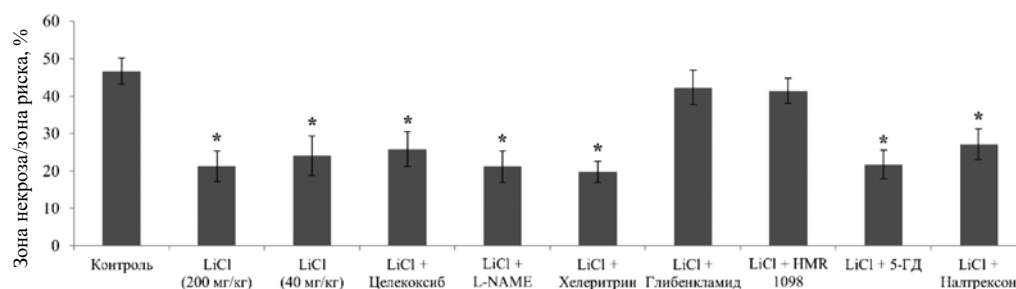


Рис. 1. Участие ЦОГ-2, NO-синтазы, протеинкиназы C, КАТФ-каналов и опиоидных рецепторов в инфаркт-лимитирующем эффекте LiCl. Здесь и на рис. 2 данные представлены в виде $M \pm \sigma$. * $p < 0,005$ по сравнению с контрольной группой

кардиопротекторного эффекта (см. рис. 1), поэтому в дальнейших исследованиях хлорид лития использовали в концентрации 40 мг/кг.

Как показано на рис. 1, ингибитор ЦОГ-2 целекоксиб и ингибитор NOS L-NAME не влияли на инфаркт-лимитирующее действие LiCl, т.е. наблюдалось статистически значимое уменьшение размера инфаркта в сравнении с контролем ($p = 0,00088$ и $p = 0,00021$ соответственно). Схожий результат наблюдался и при использовании ингибитора ПКС хелеритрина ($p = 0,00011$). Однако глибенкламид (неселективный блокатор K_{ATP} -каналов) и HMR 1098 (селективный блокатор сарк K_{ATP} -каналов) устраня-

ли кардиопротекторный эффект хлорида лития (см. рис. 1), в обоих случаях размер зоны инфаркта статистически не отличался от контроля ($p = 0,303$ и $p = 0,206$ соответственно). Предварительное введение селективного ингибитора мито K_{ATP} -каналов 5-ГД не влияло на вызванную литием толерантность сердца к ишемии/реперфузии (наблюдалось статистически значимое снижение зоны инфаркта, $p = 0,00041$). Антагонист опиоидных рецепторов налтрексон также не влиял на инфаркт-лимитирующее действие хлорида лития ($p = 0,0035$) (см. рис. 1). Все использованные ингибиторы не оказывали собственного значимого влияния на размер зоны инфаркта (рис. 2).

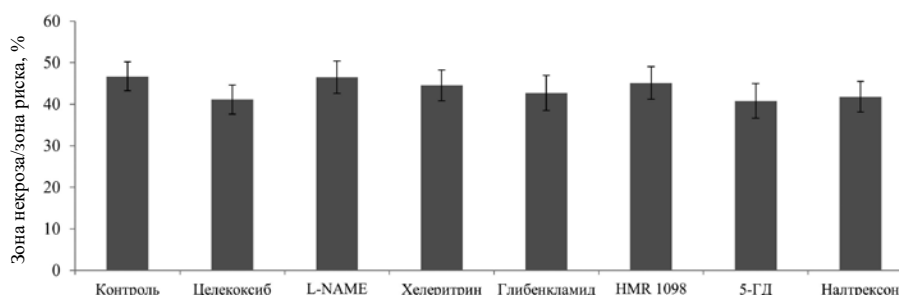


Рис. 2. Оценка собственного влияния используемых препаратов (ингибиторов) на размер инфаркта миокарда

ОБСУЖДЕНИЕ

Кардиопротекторный эффект лития был ранее показан в исследованиях *ex vivo* [12, 13]. В реализации инфаркт-лимитирующего действия лития может

принимать участие циклооксигеназа [13]. Ряд исследований показал, что активация ЦОГ-2 улучшает толерантность сердца к ишемии [19, 20, 24]. Мы обнаружили, что целекоксиб (ингибитор ЦОГ-2) не устранял кардиопротекторный эффект LiCl. Возможно, это

объясняется тем, что М. Faghihi и соавт. проводили свои исследования на изолированном сердце крысы и использовали неселективный ингибитор ЦОГ индометацин, который ингибирует также ЦОГ-1 [13].

Мы предположили, что ЦОГ-1 участвует в кардиопротекторном эффекте LiCl. Однако эта гипотеза противоречит современному мнению о том, что активация ЦОГ-2 повышает толерантность сердца к ишемии [19, 20]. Активация ПКС определенно играет важную роль в кардиопротекторном эффекте ишемического preconditionирования [16] и опиоидов [25]. Поэтому было удивительно, что ПКС не участвует в инфаркт-лимитирующем эффекте LiCl, так как воздействие хелеритрина не влияло на эффективность лития. Сообщалось, что NOS участвует в развитии отсроченного (24 ч) ишемического preconditionирования [20]. Однако ингибитор NOS L-NAME не влиял на LiCl-индуцированное повышение толерантности сердца к ишемии/реперфузии.

Результаты нашего исследования согласуются с данными Y. Terashima и соавт, показавших, что инфаркт-лимитирующий эффект LiCl *ex vivo* не зависит от активации ПКС [12]. Наши данные согласуются с работой М. Faghihi и соавт. [13], где было показано, что L-NAME не ослабляет литиевую кардиопротекцию *in vitro*.

Известно, что K_{ATP} -каналы участвуют в кардиопротекции, обусловленной ишемическим пре- и посткондиционированием [16, 17]. Сообщалось, что LiCl может вызывать открытие K_{ATP} -каналов [15]. Суммируя полученные результаты, мы пришли к выводу, что инфаркт-снижающий эффект LiCl частично реализуется через K_{ATP} -каналы. Эту версию подтверждают выявленные эффекты неселективного блокатора K_{ATP} -каналов глибенкламида и селективного блокатора сарк K_{ATP} -каналов HMR 1098, которые полностью устраняли кардиопротекторный эффект LiCl. Следовательно, сарк K_{ATP} -каналы участвуют в инфаркт-лимитирующем действии LiCl. В данном случае остается неясным, является ли активация сарк K_{ATP} -канала результатом прямого действия Li^+ на этот канал или его открытие опосредовано действием киназ.

В нашем исследовании хлорид лития продемонстрировал инфаркт-лимитирующее действие. Антиноцицептивный эффект хлорида лития зависит от высвобождения эндогенных опиоидов [17]. Однако полученные результаты показали, что эндогенные опиоиды не принимали участия в кардиопротекторном действии LiCl. Карбонат лития применяется в психиатрии перорально с достижением концентрации в крови пациентов 0,4–1,2 ммоль/л [26]. Эта концентрация сопоставима с дозой LiCl, которая

использовалась в нашем исследовании. Следовательно, эти результаты указывают на целесообразность проведения клинического исследования по лечению острого инфаркта миокарда с помощью солей лития.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показано, что хлорид лития уменьшает зону инфаркта миокарда *in vivo* и повышает устойчивость сердца к ишемии/реперфузии. Инфаркт-лимитирующее действие LiCl связано с открытием сарк K_{ATP} -каналов. Протеинкиназа C, NOS, ЦОГ-2, эндогенные опиоиды и мито K_{ATP} -каналы не участвуют в кардиопротекторном эффекте LiCl. Полученные данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения механизма кардиопротекторного действия лития.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Pearson-Stuttard J., Bennett J., Cheng Y.J., Vamos E.P., Cross A.J., Ezzati M. et al. Trends in predominant causes of death in individuals with and without diabetes in England from 2001 to 2018: an epidemiological analysis of linked primary care records. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(3):165–173. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30431-9.
2. Shen L., Xian Y., Chen A.Y., Thomas L., Roe M.T., Peterson E.D. et al. Effect of intervention timing on one-year mortality in elderly non-ST-segment elevation myocardial infarction patients. *Coron. Artery Dis.* 2021;32(2):138–144. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000916.
3. Yaqoub L., Gad M., Saad A.M., Elgendy I.Y., Mahmoud A.N. National trends of utilization and readmission rates with intravascular ultrasound use for ST-elevation myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2021;98(1):1–9. DOI: 10.1002/ccd.29524.
4. Ullah W., Saleem S., Zahid S., Sattar Y., Mukhtar M., Younas S. et al. Clinical outcomes of patients with diabetes mellitus and acute ST-elevation myocardial infarction following fibrinolytic therapy: a nationwide inpatient sample (NIS) database analysis. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2021;19(4):357–362. DOI: 10.1080/14779072.2021.1888716.
5. Singh S.K., Witer L., Kaku Y., Masoumi A., Fried J.A., Yuzefpolskaya M. et al. Temporary surgical ventricular assist device for treatment of acute myocardial infarction and refractory cardiogenic shock in the percutaneous device era. *J. Artif. Organs.* 2021;24(2):199–206. DOI: 10.1007/s10047-020-01236-2.
6. Hinton J., Mariathas M., Gabara L., Nicholas Z., Allan R., Ramamoorthy S. et al. Distribution of contemporary sensitivity troponin in the emergency department and relationship to 30-day mortality: The CHARIOT-ED sub study. *Clin. Med.* 2020;20(6):528–534. DOI: 10.7861/clinmed.2020-0267.
7. Arora S., Cavender M.A., Chang P.P., Qamar A., Rosamond W.D., Hall M.E. et al. Outcomes of decreasing versus increasing cardiac troponin in patients admitted with non-ST-segment elevation myocardial infarction: the Atherosclerosis Risk in Communities Surveillance Study. *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care.* 2021;10(9):1048–1055. DOI: 10.1093/ehjacc/zuaa051.

8. Roolvink V., Ibáñez B., Ottervanger J.P., Pizarro G., van Royen N., Mateos A. et al. EARLY-BAMI investigators. Early intravenous beta-blockers in patients with ST-segment elevation myocardial infarction before primary percutaneous coronary intervention. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016;67(23):2705–2715. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.03.522.
9. Plotnikov E., Korotkova E., Voronova O. Lithium salts of Krebs cycle substrates as potential normothymic antioxidant agents. *J. Pharm. Bioall. Sci.* 2018;10(4):240–245. DOI: 10.4103/JPBS.JPBS_140_18.
10. Wang W., Lu D., Shi Y., Wang Y. Exploring the Neuroprotective Effects of Lithium in Ischemic Stroke: A literature review. *Int. J. Med. Sci.* 2024;21(2):284–298. DOI: 10.7150/ijms.88195.
11. Plotnikov E., Voronova O., Linert W., Martemianov D., Korotkova E., Dorozhko E. et al. Antioxidant and immunotropic properties of some lithium salts. *J. App. Pharm. Sci.* 2016;6(1):086–089. DOI: 10.7324/JAPS.2016.600115.
12. Terashima Y., Sato T., Yano T., Maas O., Itoh T., Miki T. et al. Roles of phospho-GSK-3 β in myocardial protection afforded by activation of the mitochondrial K ATP channel. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2010;49(5):762–770. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2010.08.001.
13. Faghihi M., Mirershadi F., Dehpour A.R., Bazargan M. Preconditioning with acute and chronic lithium administration reduces ischemia/reperfusion injury mediated by cyclooxygenase not nitric oxide synthase pathway in isolated rat heart. *Eur. J. Pharmacol.* 2008;597(1-3):57–63. DOI: 10.1016/j.ejphar.2008.08.010.
14. Banafshe H.R., Mesdaghinia A., Arani M.N., Ramezani M.H., Heydari A., Hamidi G.A. Lithium attenuates pain-related behavior in a rat model of neuropathic pain: possible involvement of opioid system. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2012;100(3):425–430. DOI: 10.1016/j.pbb.2011.10.004.
15. Abdel-Zaher A.O., Abdel-Rahman M.M. Lithium chloride-induced cardiovascular changes in rabbits are mediated by adenosine triphosphate-sensitive potassium channels. *Pharmacol. Res.* 1999;39(4):275–282. DOI: 10.1006/phrs.1998.0445.
16. Yellon D.M., Downey J.M. Preconditioning the myocardium: from cellular physiology to clinical cardiology. *Physiol. Rev.* 2003;83(4):1113–1151. DOI: 10.1152/physrev.00009.2003.
17. Heusch G. Myocardial ischaemia-reperfusion injury and cardioprotection in perspective. *Nat. Rev. Cardiol.* 2020;17(12):773–789. DOI: 10.1038/s41569-020-0403-y.
18. Ebrahim Z., Yellon D.M., Baxter G.F. Bradykinin elicits “second window” myocardial protection in rat heart through an NO-dependent mechanism. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2001;281(3):H1458–1464. DOI: 10.1152/ajpheart.2001.281.3.H1458.
19. Zhao J., Su Y., Zhang Y., Pan Z., Yang L., Chen X. et al. Activation of cardiac muscarinic M3 receptors induces delayed cardioprotection by preserving phosphorylated connexin43 and up-regulating cyclooxygenase-2 expression. *Br. J. Pharmacol.* 2010;159(6):1217–1225. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2009.00606.x.
20. Hausenloy D.J., Yellon D.M. The second window of preconditioning (SWOP) where are we now? *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2010;24(3):235–254. DOI: 10.1007/s10557-010-6237-9.
21. Percie du Sert N., Hurst V., Ahluwalia A. The ARRIVE guidelines 2.0: Updated guidelines for reporting animal research. *PLoS Biol.* 2020;18(7):e3000410. DOI: 10.1371/journal.pbio.3000410.
22. Neckár J., Papousek F., Nováková O., Ost’ádal B., Kolár F. Cardioprotective effects of chronic hypoxia and ischaemic preconditioning are not additive. *Basic Res. Cardiol.* 2002;97(2):161–167. DOI: 10.1007/s003950200007.
23. Stevens A.M., Liu L., Bertovich D., Janjic J.M., Pollock J.A. Differential expression of neuroinflammatory mRNAs in the rat sciatic nerve following chronic constriction injury and pain-relieving nanoemulsion NSAID delivery to infiltrating macrophages. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(21):5269. DOI: 10.3390/ijms20215269.
24. Kwak H.J., Park K.M., Choi H.E., Park H.Y. Protective mechanisms of NO preconditioning against NO-induced apoptosis in H9c2 cells: role of PKC and COX-2. *Free Radic. Res.* 2009;43(8):744–752. DOI: 10.1080/10715760903040602.
25. Maslov L.N., Khaliulin I., Oeltgen P.R., Naryzhnaya N.V., Pei J.M., Brown S.A. et al. Prospects for creation of cardioprotective and antiarrhythmic drugs based on opioid receptor agonists. *Med. Res. Rev.* 2016;36(5):871–923. DOI: 10.1002/med.21395.
26. Fountoulakis K.N., Tohen M., Zarate C.A. Jr. Lithium treatment of Bipolar disorder in adults: A systematic review of randomized trials and meta-analyses. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2022;54:100–115. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2021.10.003.

Вклад авторов

Мухомедзянов А.В. – выполнение операций *in vivo*. Плотноков Е.В. – концепция проекта, выполнение исследований. Маслов Л.Н. – дизайн исследования, интерпретация результатов. Чернов В.И. – анализ и интерпретация данных. Нарыжная Н.В. – анализ гемодинамики. Слидневская А.С. – обработка срезов сердца. Юсубов М.С. – анализ соединений лития, обработка результатов. Ларькина М.С. – статистический анализ и обработка данных. Артамонов А.А. – графическое оформление результатов. Белоусов М.В. – анализ и интерпретация результатов исследования. Все авторы приняли участие в написании статьи и одобрили финальную версию рукописи.

Информация об авторах

Мухомедзянов Александр Валерьевич – канд. мед. наук, науч. сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, sasha_m91@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-1808-556X>

Плотников Евгений Владимирович – канд. хим. наук, доцент, Исследовательская школа химических и биомедицинских технологий, НИ ТПУ, г. Томск, plotnikov.e@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4374-6422>

Маслов Леонид Николаевич – д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, Maslov@cardio-tomsk.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6020-1598>

Нарыжная Наталья Владимировна – д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, nataalynaar@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2264-1928>

Слидневская Алиса Сергеевна – ст. лаборант, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, alislidnevskaa@gmail.com, <http://orcid.org/0009-0004-2215-5414>

Чернов Владимир Иванович – чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор, зам. директора по научной работе и инновационной деятельности, Томский НИМЦ; зав. отделением радионуклидной терапии и диагностики, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск, chernov@tnimc.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5524-9546>

Юсубов Мехман Сулейманович – д-р хим. наук, профессор, Исследовательская школа химических и биомедицинских технологий, НИ ТПУ, г. Томск, yusubov@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9233-1824>

Ларькина Мария Сергеевна – д-р фармацевт. наук, профессор кафедры фармацевтического анализа, СибГМУ, г. Томск, larkina.ms@ssmu.ru, <http://orcid.org/0000-0003-1176-2441>

Артамонов Антон Анатольевич – PhD, ст. науч. сотрудник, ИМБП РАН, г. Москва, anton.art.an@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-7543-9611>

Белюсов Михаил Валерьевич – д-р фармацевт. наук, профессор, зав. кафедрой фармацевтического анализа, СибГМУ, г. Томск, belousov.mv@ssmu.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2153-7945>

(✉) **Плотников Евгений Владимирович**, Plotnikov.e@mail.ru

Поступила в редакцию 22.06.2024;
одобрена после рецензирования 12.07.2024;
принята к публикации 12.09.2024

УДК 616.248-001.19:612.225:611.018.53:576.385:577.122

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-60-68>

Интерлейкин-4 и интерферон-гамма в ремоделировании бронхов у больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей

Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Пирогова Н.А., Гассан Д.А., Наумов Д.Е., Перельман Ю.М.

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания (ДНЦ ФПД)

Россия, 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

РЕЗЮМЕ

Интерлейкин-4 (IL-4) и интерферон-гамма (IFN γ) – одни из основных участников поляризации иммунного ответа по Th1 или Th2 типу при бронхиальной астме (БА). Неизвестна их роль в ремоделировании бронхов у больных БА с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей (ХГДП).

Цель. Изучение путей участия IL-4 и IFN γ в дезорганизации бронхиального эпителия и регуляции ремоделирования дыхательных путей при БА с ХГДП.

Материалы и методы. Обследованы 47 пациентов с легкой персистирующей БА. Проводился сбор индуцированной мокроты, забор крови для биохимических исследований, выполнялись спирометрия и бронхопровокационная проба изокапнической гипервентиляции холодным ($-20\text{ }^{\circ}\text{C}$) воздухом (ИГХВ). В мокроте исследовали клеточный состав (в %), в периферической крови – цитокиновый профиль (IL-4, IFN γ , в пг/мл).

Результаты. Пациенты разделены на группы с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей (1-я группа, 17 человек) и с отсутствием холодовой бронхоконстрикции (2-я группа, 30 человек). Объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ $_1$) и средняя объемная скорость выдоха (СОС $_{25-75}$) на уровне 25–75% жизненной емкости легких (ЖЕЛ) в 1-й группе были ниже по сравнению со 2-й группой: 84,0 [83,0;93,0] и 99,0 [85,0;105,0]% ($p = 0,012$); 55,0 [51,0;67,0] и 76,0 [59,0;88,0]% ($p = 0,021$) соответственно. Содержание в крови IL-4 и IFN γ в 1-й группе составляло 11,48 [10,82;22,48] и 26,98 [17,24;73,5] пг/мл, во 2-й группе 1,88 [0,66;5,96] ($p = 0,003$) и 7,24 [1,5;26,98] пг/мл ($p = 0,047$) соответственно. В 1-й группе найдена связь между содержанием в крови IL-4 и IFN γ ($R_s = 0,65$; $p = 0,016$), между ОФВ $_1$ и количеством эпителиоцитов в мокроте ($R_s = -0,74$; $p = 0,0003$), а также между IL-4 и реакцией дыхательных путей ($\Delta\text{ОФВ}_1/\text{ЖЕЛ}$) в ответ на пробу ИГХВ ($R_s = -0,70$; $p = 0,007$).

Заключение. Эскалация провоспалительной и прооксидантной функции IFN γ свидетельствует о смещении баланса активации Th2 иммунного ответа, регулируемого сигналами IL-4, в сторону Th1 иммунного ответа, стимулирующего ремоделирование бронхов у больных БА с ХГДП.

Ключевые слова: бронхиальная астма, холодовая гиперреактивность дыхательных путей, IL-4, IFN γ , бронхиальный эпителий, ремоделирование дыхательных путей

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

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

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике ДНЦ ФПД (протокол № 148 от 24.05.2023).

Для цитирования: Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Пирогова Н.А., Гассан Д.А., Наумов Д.Е., Перельман Ю.М. Интерлейкин-4 и интерферон-гамма в ремоделировании бронхов у больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(1):60–68. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-60-68>.

Interleukin-4 and interferon gamma in bronchial remodeling in asthma patients with cold airway hyperresponsiveness

Pirogov A.B., Prikhodko A.G., Pirogova N.A., Gassan D.A., Naumov D.E., Perelman J.M.

*Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration
22, Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation*

ABSTRACT

Interleukin-4 (IL-4) and interferon gamma (IFN γ) are key participants in the polarization of the immune response toward Th1 or Th2 types in bronchial asthma. However, their role in bronchial remodeling in patients with asthma and cold airway hyperresponsiveness (CAHR) remains unclear.

Aim. To study the involvement of IL-4 and IFN γ in the disorganization of bronchial epithelium and the regulation of airway remodeling in asthma with CAHR.

Materials and methods. A total of 47 patients with mild persistent asthma were examined. Induced sputum collection, blood sampling for biochemical studies, spirometry, and the isocapnic hyperventilation test with cold (-20 °C) air (IHCA) were performed. The sputum was analyzed for cellular composition (in %), and the cytokine profile (IL-4 and IFN γ in pg / ml) was evaluated in peripheral blood.

Results. The patients were divided into groups with CAHR (group 1, 17 patients) and without cold-induced bronchoconstriction (group 2, 30 patients). Forced expiratory volume in 1 sec. (FEV $_1$) and maximal mid-expiratory flow (MMEF) in group 1 were lower compared to group 2: 84.0[83.0; 93.0]% and 99.0 [85.0; 105.0]% ($p = 0.012$); 55.0[51.0;67.0]% and 76.0[59.0;88.0]% ($p = 0.021$), respectively. The blood content of IL-4 and IFN γ in group 1 was 11.48[10.82;22.48] pg / ml and 26.98[17.24; 73.5] pg / ml, while in group 2, it was 1.88 [0.66; 5.96] ($p = 0.003$) and 7.24[1.5; 26.98] pg / ml ($p = 0.047$), respectively. In group 1, an association was found between blood IL-4 and IFN γ levels ($R_s = 0.65$; $p = 0.016$), between FEV $_1$ and the number of epithelial cells in sputum ($R_s = -0.74$; $p = 0.0003$), and between IL-4 and airway response (Δ FEV $_1$ /Vital Capacity) after the IHCA ($R_s = -0.70$; $p = 0.007$).

Conclusion. The escalation of the proinflammatory and pro-oxidant function of IFN γ indicates a shift from Th2 immune response activation, regulated by IL-4, toward a Th1 response, which stimulates bronchial remodeling in patients with asthma and CAHR.

Keywords: bronchial asthma, cold airway hyperresponsiveness, IL-4, IFN γ , bronchial epithelium, airway remodeling

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

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

Conformity with the principles of ethics. All patients signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the local Bioethics Committee at the Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration (Protocol No. 148 of 24.05.2023).

For citation: Pirogov A.B., Prikhodko A.G., Pirogova N.A., Gassan D.A., Naumov D.E., Perelman J.M. Interleukin-4 and interferon-gamma in bronchial remodeling in asthma patients with cold airway hyperresponsiveness. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(1):60–68. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-60-68>.

ВВЕДЕНИЕ

Ремоделирование дыхательных путей у больных бронхиальной астмой (БА) представляет собой изменение структурно-функциональной организации паренхиматозных и стромальных элементов бронхов, факторами индукции которого выступают повреждение и нарушение восстановления эпителиального барьера. Под влиянием разнообразных

триггеров – аллергенов, вирусов, аларминов, низкой температуры – в деструктурированном эпителии инициируются сигнальные пути воспаления с вовлечением иммунокомпетентных клеток, активируются эпителиально-мезенхимальные единицы бронхов, секретируются провоспалительные цитокины, что приводит к персистенции хронического воспаления, развитию гиперреактивности и обструкции дыхательных путей [1–4].

Источником медиаторов воспаления в бронхах астматиков являются гранулоциты, лимфоциты, макрофаги, тучные и интерстициальные клетки, гладкие миоциты, однако первоначальным продуцентом цитокинов и факторов роста становятся клетки поврежденной паренхимы. Активированный эпителий генерирует алармины TSLP, интерлейкин (IL) 25 и IL-33, стимулирующие поляризацию наивных Т-хелперов в Th2, экспрессию IL-4, IL-5, IL-13 и эозинофильное воспаление; IL-5 и GM-CSF, регулирующие совместно с эотаксинами, CCL5/RANTES и MCP продукцию, созревание, привлечение и активацию эозинофилов; IL-9 и IL-13, индуцирующие метаплазию цилиарных эпителиоцитов в секреторные мукоциты; CCL17/TARC и CXCL8/IL-8, рекрутирующие, соответственно, Th17 и нейтрофилы; провоспалительные цитокины и хемокины IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-12, IL-18, IL-36, фактор некроза опухоли α (TNF α), CXCL5, CCL20, CCL22, CCL5/RANTES, CXCL10, интерфероны I (IFN α/β), III (IFN λ 1, 2 и 3) типов, а также IFN γ [1, 3, 5, 6].

Экспрессия CXCL2, CXCL8, IL-12, CCL20, IFN γ , IL-6, IL-18, IL-36, TNF α ассоциируется с активацией эпителия вирусами и другими инфекционными агентами, что приводит к мобилизации нейтрофилов, нейтрофильно-макрофагальной инфильтрации бронхов и реакции нейтрофильного пула на сигналы IL-12 и IFN γ в виде высвобождения провоспалительных цитокинов [6]. Такой Th1 вариант иммунного ответа характерен для холодовой гиперреактивности дыхательных путей (ХГДП), сопряженной со смешанным паттерном бронхиального воспаления, деструкцией и цитолизом нейтрофилов, сопровождающейся эскалацией синтеза провоспалительных цитокинов и структурных признаков эпителиальной дисфункции [7]. Клинически это проявляется неконтролируемым течением БА с нарастанием симптомов в холодный период времени, потребностью увеличения доз получаемого препарата и (или) включения в терапию системных глюкокортикостероидов [7].

В силу того, что центральным цитокином, отвечающим за дифференцировку, рост, эффекторные функции Th1-клеток и поляризующим иммунный ответ по типу Th1, является IFN γ [8–10], а к числу главных активаторов иммунного ответа Th2 и аллергического воспаления бронхов относится IL-4 [5, 11], было запланировано исследование, цель которого заключалась в изучении путей участия IL-4 и IFN γ в дезорганизации бронхиального эпителия и регуляции ремоделирования дыхательных путей у больных БА с ХГДП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 47 пациентов, обратившихся за амбулаторно-поликлинической помощью в клинику Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания (ДНЦ ФПД) с диагнозом легкой персистирующей БА [12], ранее не получавших ингаляционную терапию глюкокортикостероидами на регулярной основе.

Настоящее клиническое исследование проводилось с разрешения локального комитета по биоэтической этике ДНЦ ФПД (протокол № 148 от 24.05.2023). Все пациенты знакомы с протоколом клинического исследования, им разъяснялась процедура проведения функционального тестирования, после чего, совместно с исследователем, они подписывали добровольное информированное согласие.

Дизайном исследования предусматривался период для определения клинического состояния пациента, тяжести БА и визит для сбора индуцированной мокроты (1-й день), забора крови для биохимических исследований, проведения бронхопровокационной пробы изокапнической гипервентиляции холодным воздухом (2-й день), после чего проводилось распределение в группы по признаку наличия или отсутствия ХГДП (1-я и 2-я группы соответственно).

Критериями включения больного в исследование служили: объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) более 75% должной величины по данным спирометрии; отсутствие в анамнезе аллергической реакции на холод, документально подтвержденной аллергологом (метод Дугласа).

Не включались в исследование лица с нарушением вентиляционной функции легких по обструктивному типу (ОФВ₁ ниже 75% должной величины) с сопутствующими заболеваниями органов дыхания (острые бактериальные или вирусные инфекции на момент тестирования, хроническая обструктивная болезнь легких и др.), с клинически значимой коморбидностью со стороны других органов и систем, беременные, а также принимавшие лекарственные препараты, которые могли повлиять на дальнейшую интерпретацию результатов.

Инструментальное тестирование выполнялось квалифицированным медицинским персоналом в условиях лаборатории функциональных методов исследования дыхательной системы ДНЦ ФПД.

Сбор индуцированной мокроты осуществляли по стандартной методике под контролем ОФВ₁, оцениваемого по результатам спирограммы в начале сбора и после каждой ингаляции 3, 4 и 5%-го раствора хлорида натрия (NaCl). Перед каждой процедурой забора мокроты пациент ополаскивал рот дистилли-

рованной водой. Изучение образцов мокроты проводили не позднее 2 ч после получения. Мазки мокроты высушивали (5–10 мин, 37 °С) в термостате ТМ-2, фиксировали в парах 40%-го раствора формалина (10 мин), окрашивали в водном красителе Романовского – Гимзы (4–5%, pH 6,8).

Используя светооптический иммерсионный микроскоп, проводили анализ клеточного состава с подсчетом не менее 400 клеток в полях зрения (центральная и периферические области), число клеточных элементов выражали в процентах от общего их содержания. Для дифференцированного выявления клеток бокаловидного эпителия применяли цитохимическую реакцию с окраской препаратов, фиксированных в формалине, альциановым синим, электроно связывающим муцины (гликопротеины, кислые гликозаминогликаны (ГАГ)), содержащиеся в цитоплазме бокаловидных клеток [13].

Образцы крови были получены путем забора из средней локтевой вены в утренние часы (9.00) в вакутейнер (5 мл) и хранились в замороженном виде (–80 °С) до момента проведения анализа биологических проб. Цитокиновый профиль (IL-4, IFN γ , в пг/мл) исследовали на проточном цитофлуориметре (BD FACSCanto II, BD, США) наборами LEGENDplex HU Essential Immune Response Panel (BioLegend, США) со строгим соблюдением протоколов, представленных производителем.

Все тесты, предусматривающие проведения спирометрии, выполняли на аппарате Easy on-PC (NDD Medizintechnik AG, Швейцария). Измеряли жизненную емкость легких (ЖЕЛ), объемные и скоростные параметры форсированного выдоха: ОФВ₁ (в % долж.), среднюю объемную скорость выдоха на уровне 25–75%-й форсированной ЖЕЛ (СОС_{25–75}, в % долж.), максимальные объемные скорости выдоха на уровне 50% (МОС₅₀, в % долж.), 75% (МОС₇₅, в % долж.) форсированной ЖЕЛ. Использовали должные значения ECSC для лиц европеоидной расы старше 18 лет.

Бронхопровокационную пробу изокапнической гипервентиляции холодным (–20 °С) воздухом (ИГХВ) проводили в режиме субмаксимальной гипервентиляции (60% должной максимальной вентиляции легких) воздушной смесью, содержащей 5% СО₂, в течение 3 мин с индивидуальным подбором глубины и частоты дыхания во время нагрузки. Перед ИГХВ и после нее на 1-й и 5-й мин регистрировали ОФВ₁ (в л). Анализировали максимальные изменения данного показателя после пробы ИГХВ относительно исходного значения, разность полученных фактических величин выражалась в процентах от исходного (Δ ОФВ₁, %). Снижение ОФВ₁ на

10% и более свидетельствовало о наличии у больного синдрома ХГДП [14].

Для статистического анализа полученных результатов проводили проверку на нормальность распределения по критериям Колмогорова – Смирнова, Пирсона – Мизеса. При нормальном (гауссовом) распределении параметров сравнение рядов осуществляли при помощи непарного *t*-критерия Стьюдента (при условии гомогенности дисперсий групп сравнения по критерию Фишера). При распределении параметров, отличном от нормального (негауссовом), использовали критерии Манна – Уитни. Количественные параметры представлены как $M \pm m$ (M – среднее арифметическое, m – стандартная ошибка) или как медиана интерквартильного размаха $Me [Q_1; Q_3]$. С целью определения степени связи между двумя случайными величинами проводили непараметрический корреляционный анализ по Спирмену (R_s). Критический уровень значимости p менее 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 47 пациентов, включенных в исследование, в 1-ю группу с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей вошли 17 человек, во 2-ю группу – 30 человек, не реагирующих на холодовой триггер. Больные в группах были сопоставимы по полу и основным физиологическим параметрам: возраст $37,1 \pm 3,5$ и $43,2 \pm 2,9$ лет соответственно ($p = 0,188$); рост $174,3 \pm 2,6$ и $170,1 \pm 1,5$ см ($p = 0,151$); индекс массы тела $26,0 \pm 1,5$ и $27,6 \pm 1,2$ кг/м² ($p = 0,419$) соответственно. Курящих пациентов в 1-й группе было 35%, во 2-й – 23% ($\chi^2 = 0,29$; $p > 0,05$).

Группы пациентов существенно различались по ряду скоростных показателей кривой поток – объем форсированного выдоха, исходно зарегистрированных при спирометрическом исследовании (табл. 1).

Таблица 1

Исходные показатели вентиляционной функции легких и реакция бронхов на пробу ИГХВ, $Me [Q_1; Q_3]$				
Показатель	ОФВ ₁ , % долж.	ОФВ ₁ / ЖЕЛ, %	СОС _{25–75} , % долж.	Δ ОФВ ₁ , %
Первая группа	84,0 [83,0; 93,0]	73,0 [70,0; 76,8]	55,0 [51,0; 67,0]	–16,0 [–19,0; –12,0]
Вторая группа	99,0 [85,0; 105,0]	78,1 [72,8; 82,4]	76,0 [59,0; 88,0]	–2,2 [–3,5; 0,2]
<i>P</i> между 1-й и 2-й группами	0,012	0,165	0,021	0,0001

Медианные значения ОФВ₁ и СОС_{25–75} у лиц с ХГДП были достоверно ниже, свидетельствуя об бронхиальной обструкции. У этих больных реги-

стрировались более низкие значения MOC_{50} (60 [56; 87]%) и MOC_{75} (46 [42; 54]%) по сравнению с больными 2-й группы (76 [66; 94]%, $p = 0,021$ и 61 [49; 83]%, соответственно, $p = 0,012$), что могло свидетельствовать о длительной персистенции хронического воспаления в малых дыхательных путях.

При оценке содержания цитокинов в сыворотке крови у больных 1-й группы зарегистрированы более высокие медианные значения IL-4 и IFN γ по отношению ко 2-й группе (табл. 2). В группе больных с ХГДП прослеживалась прямая корреляция между содержанием в крови IL-4 и IFN γ ($R_s = 0,65$; $p = 0,016$). Кроме того, IL-4 обратно коррелировал с реакцией дыхательных путей ($\Delta OFV_1/ЖЕЛ$) на бронхопровокацию ($R_s = -0,70$; $p = 0,007$).

Таблица 2

Содержание IL-4 и IFN γ в сыворотке крови у больных БА, Me [Q_1 ; Q_3], пг/мл			
Показатель	IL-4	IFN	IL-4/IFN γ
Первая группа	11,48 [10,82; 22,48]	26,98 [17,24; 73,51]	0,43 [0,31; 0,70]
Вторая группа	1,88 [0,66; 5,96]	7,24 [1,54; 26,98]	0,16 [0,22; 0,40]
P между 1-й и 2-й группами	0,003	0,047	0,049

В мокроте больных 1-й группы насчитывалось большее число нейтрофилов и десквамированных эпителиоцитов (табл. 3), а содержание нейтрофилов, эозинофилов и макрофагов напрямую влияло на степень выраженности бронхоконстрикторного ответа (ΔOFV_1) при пробе ИГХВ ($R_s = -0,50$; $p = 0,029$; $R_s = -0,51$; $p = 0,027$; $R_s = 0,56$; $p = 0,013$ соответственно). Следует отметить, что в данной группе прослеживалась обратная связь между исходным значением OFV_1 , отражающим бронхиальную проходимость, и найденным в мокроте количеством эпителиоцитов ($R_s = -0,74$; $p = 0,0003$). На рис. 1, 2 представлена различная степень деструктивных изменений в эпителиальных клетках.

Таблица 3

Клеточный состав индуцированной мокроты больных БА, Me [Q_1 ; Q_3], %				
Показатель	Нейтро- филы	Макро- фаги	Эозино- филы	Эпителио- циты
Первая группа	22,5 [19,5; 26,3]	54,7 [45,6; 66,8]	19,8 [12,6; 21,2]	1,6 [1,2; 2,7]
Вторая группа	16,9 [15,4; 20,0]	60,4 [56,9; 67,6]	17,0 [3,0; 21,3]	0,2 [0,1; 1,0]
P между 1-й и 2-й группами	0,049	0,119	0,112	0,0013

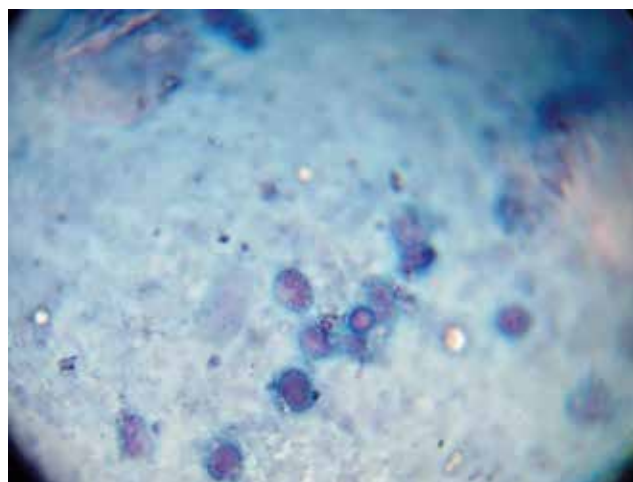


Рис. 1. В центре препарата клетки бокаловидного эпителия с разной степенью выраженности деструкции цитоплазмы и ядра. По направлению к периферическим участкам полностью разрушенные эпителиоциты с распадом ядра и цитоплазмы, содержащие муцины. Здесь и на рис. 2 мазок индуцированной мокроты больного БА с ХГДП. Окраска альциановым синим. $\times 1\,250$

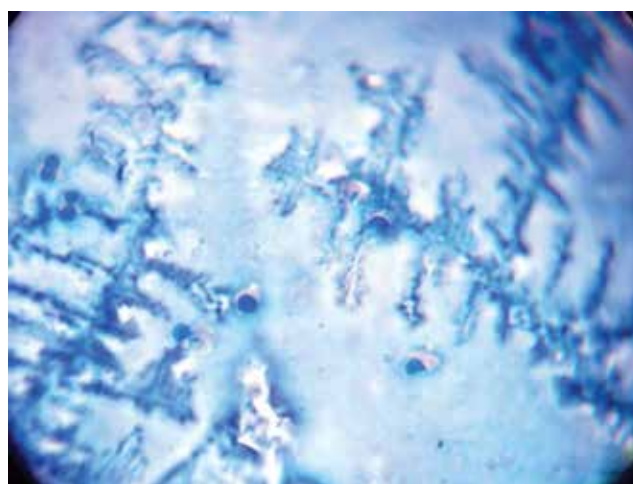


Рис. 2. Бокаловидные клетки, содержащие большое количество мукопротеинов, располагаются среди обилия слизи с явлениями биокристаллизации

ОБСУЖДЕНИЕ

Ремоделирование дыхательных путей при БА, затрагивающее все отделы стенки мелких бронхов, поражает соединительнотканную основу вследствие расщепления, фрагментации и гомогенизации металлопротеиназами ее волокнистого каркаса, гиперпродукции и накопления протеогликанов, повышения фибробластического синтеза и снижения деградационных процессов внеклеточного матрикса, фибриллогенеза, развития субэпителиального фиброза и диффузного склероза. Этот процесс затрагивает гладкомышечные клетки, трансформирующиеся из контрактиль-

ного в секреторный и пролиферативный фенотипы в результате гипертрофии и гиперплазии, происходящих на фоне дифференцировки миофибробластов и усиления ангиогенеза, опосредованного высвобождением фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF). Развиваются и нарушения эпителиальной выстилки в виде деструкции и десквамации клеток с оголением гиалинизированной базальной мембраны, разрушением реснитчатого эпителия, бокаловидно-клеточной гиперплазии и метаплазии [2, 4].

IL-4 и IFN γ , одной из основных функций которых считается взаимное ингибирование, относятся к широкому спектру цитокинов, участвующих в нарушении структурной целостности эпителиального барьера и вызывающих развитие эпителиальной дисфункции бронхов [3]. В настоящей работе мы наблюдали увеличение содержания IL-4 и IFN γ у больных с ХГДП относительно пациентов, не ответивших на бронхопровокацию холодным воздухом (см. табл. 2). С активностью IFN γ связано ослабление атопического фенотипа БА [6, 9] ввиду важнейшего противодействия сигнального пути IFN γ /STAT1 (путь T-bet) экспрессии фактора транскрипции GATA-3, супрессирующего развитие Th1 и активирующего пролиферацию Th2 [8–10]. IL-4 индуцирует STAT6-зависимую экспрессию GATA-3, вследствие чего подавляются специфичные факторы транскрипции типа Th1, синтезируются Th2 цитокины, развивается ассоциированное с аллергией эозинофильное воспаление, стимулируются разрушение, секреторная гиперплазия и цилиарная недостаточность эпителия, сопровождая гиперреактивность и ремоделирование дыхательных путей при БА [2, 11, 15].

Широко изученным эффектом воздействия индуцируемых IL-4 цитокинов Th2 на бронхиальный эпителий больных БА является гиперпродукция слизи [3, 15]. Усиленная экспрессия и секреция муцинов MUC5AC, продуцируемого бокаловидными клетками, и MUC5B, синтезируемого железистым эпителием, нарастающих по мере утяжеления течения болезни, сопровождается нарушением циркуляции тканевой жидкости в бронхах, дегидратацией муцинового геля, повышением его вязкости за счет увеличения уровня хондроитинсульфатов, снижения уровня гиалуроновой кислоты и гепарина в составе муцинов, более прочным связыванием геля с поверхностью эпителия. Показано, что низкая температура воздуха индуцирует гиперсекрецию MUC5AC бронхиальным эпителием, благодаря термочувствительным катионным каналам TRPM8 [16].

Как установлено в проведенных нами ранее исследованиях, больные БА с ХГДП характеризуются повышенной базовой концентрацией гликопротеи-

нов и ГАГ в выстилке бронхов. После пробы ИГХВ одновременно с увеличением количества бокаловидных клеток и генерации в них мукополисахаридов возрастают дезорганизация и десквамация эпителия, деструкция и цитоллиз мукоцитов [17]. При длительном холодном воздействии *in vitro* регистрируются выраженные деструктивные изменения реснитчатых эпителиоцитов, дающих положительную реакцию на мукоид, и обилие слизистого секрета, содержащего большое количество ГАГ и микроорганизмов на поверхности эпителиального пласта [17, 18].

Предполагается, что слизистые реснитчатые клетки являют собой присущий исключительно дыхательным путям астматиков молекулярный фенотип мерцательных эпителиоцитов, способных экспрессировать MUC5AC и другие гены бокаловидного эпителия. Такие метаплазированные клетки, образование которых индуцируется передачей сигналов IL4/IL13, экспрессируют IL4/IL13-индуцированные гены и рассматриваются как переходные от фенотипа цилиарного эпителия к фенотипу секреторных клеток [2]. С функцией IL4/IL13 при астме связаны стимуляция передачи сигналов Notch и высокие уровни сигнального пути Notch, приводящие к активации дифференцировки и увеличению числа бокаловидных клеток, продуцирующих слизь [15].

У исследуемых нами пациентов с ХГДП проследивалась различная степень деструктивных изменений эпителиальных клеток, синтезирующих и секретирующих гликопротеины: от легкой, с частичным (не более 1/2) деструктивным повреждением цитоплазмы и сохранением нормальной структуры ядра, до степени полной деструкции с распадом цитоплазмы и ядра (см. рис. 1). В случае, когда в мазках ИМ обнаруживались тотально разрушенные клетки, в цитоплазме которых выявлялись муцины (см. рис. 1), распознать их дифференцировку по бокаловидному или исходно реснитчатому, метаплазированному в секреторный, типу бронхиального эпителия было затруднительно или невозможно. Нахождение у больных 1-й группы скоплений бокаловидных клеток, содержащих большое количество мукопротеинов, располагающихся среди обильного вязкого слизистого секрета (см. рис. 2), свидетельствовало о развитии выраженной мукоцилиарной дисфункции, усугубляющей ремоделирование и обструкцию дыхательных путей и ассоциированного с повышением концентрации IL-4 в цитокиновом профиле пациентов.

Десквамация эпителия у больных БА с ХГДП по сравнению с аналогичным процессом у пациентов без холодовой бронхоконстрикции протекала более интенсивно: в индуцированной мокроте больных 1-й группы десквамированных эпителиоцитов на-

считывалось больше, чем у больных 2-й группы (см. табл. 3), что указывало на усиление повреждения межклеточных контактов и повышение проницаемости эпителиального барьера бронхов при ХГДП. К регулирующим межклеточный транспорт и опосредующим межклеточную адгезию контактам в бронхиальном эпителии относятся плотные соединения (TJs), которые находятся в апикальной части покровного слоя, содержат белки клаудины, окклюдина и соединительные молекулы адгезии (JAM), образуя многобелковый соединительный комплекс zonula occludens (ZO); адгезивные соединения (AJs), содержащие кадгерины и катенины; десмосомы, обеспечивающие связь промежуточных филаментов соседних клеток; гемидесмосомы, обеспечивающие прикрепление базальных клеток и других эпителиоцитов к базальной мембране [6, 15].

Потеря ряда белков межэпителиальных контактов TJs и AJs рассматривается в качестве одной из ключевых особенностей развития гиперреактивности и ремоделирования дыхательных путей при астме [2, 6]. С дефицитом E-кадгерина как основного мембранного белка AJs связывают десквамацию мерцательных клеток, оголение базальной мембраны, индукцию пролиферации клубных клеток с одновременным подавлением их дифференцировки, обуславливающим нарушение восстановления поврежденного эпителия, развитие провоспалительных и дисрегенераторных реакций в дыхательных путях [2].

Доказано, что IL-4 и IL-13 играют центральную роль в ингибировании поверхностной экспрессии в бронхиальных эпителиоцитах белка плотных контактов ZO-1, окклюдина, α -катенина, β -катенина, а также E-кадгерина, снижение уровня которого в мокроте коррелирует с тяжестью астмы [6]. Клинические выводы об участии IL-4 в нарушении эпителиального барьера дыхательных путей совпадают с данными исследований *in vitro*, свидетельствующими об ингибировании цитокином экспрессии мембранных компонентов AJs: воздействуя на апикальный и базолатеральный монослой культуры эпителиальных клеток, IL-4 усиливает их парацеллюлярную проницаемость и снижает трансэпителиальную резистентность [19].

Более высокая концентрация IL-4, обнаруженная нами у исследуемых больных 1-й группы по сравнению с уровнем IL-4 у больных 2-й группы, может расцениваться в качестве пускового механизма эскалации барьерной дисфункции и ремоделирования бронхов у пациентов с ХГДП, ассоциированного с аллергическим воспалением типа Th2. Наряду с этим, исходя из факта сопряженности реакции бронхов на холодовой стимул с Th1 иммунным ответом,

нельзя обойти вниманием роль IFN γ в развитии и усугублении ремоделирования бронхов и его связь с уровнем нейтрофилов, количество которых в клеточном составе мокроты больных с ХГДП было выше (см. табл. 3).

IFN γ маркирует Th1 иммунный ответ при неаллергическом фенотипе БА, ассоциированном с персистенцией хронического воспаления, увеличением выживаемости нейтрофилов и активацией нейтрофильного компонента воспаления при снижении активности атопического компонента, что выступает фактором развития резистентности к терапии ИГКС [20]. Мобилизация нейтрофильного пула у пациентов с ХГДП была связана с индукцией IFN γ транскрипции целевых генов провоспалительных цитокинов и хемокинов, рекрутирующих в инфильтрат бронхов нейтрофилы. Нейтрофильная инфильтрация стимулировала персистенцию хронического воспаления с исходом в диффузный интерстициальный склероз, приводящий к модификации структуры бронхов, прогрессированию обструкции дыхательных путей с их ремоделированием.

Причастность IFN γ к разрушению бронхиального эпителия также обуславливалась воздействием провоспалительных цитокинов, экспрессируемых под влиянием IFN γ , и агрессивным воздействием оксидантов, токсических метаболитов и активных форм кислорода, образующихся в дыхательных путях при холод-индуцированном оксидативном стрессе. Критическим фактором свободнорадикального повреждения эпителия служит активация респираторного взрыва в макрофагах, стимулируемая IFN γ посредством индукции цитозольных компонентов NADPH-оксидазы [8, 10, 21, 22] и связанная с IFN γ -регулируемой дифференцировкой фагоцитов. При взаимодействии IFN γ с соответствующим рецептором в макрофагах запускается передача сигналов пути T-bet, активирующая гены-мишени STAT1 [22, 23] и поляризующая интерстициальные макрофаги легких, взаимодействующие с нейтрофилами в каскаде экспрессируемых Th1/Th17 цитокинами воспалительных реакций, в классический воспалительный фенотип M1 [23, 24].

Возможной причиной найденных в мокроте больных с ХГДП более низких медианных значений макрофагов (см. табл. 3) мог стать цитолиз как результат интенсифицированного респираторного взрыва, индуцированного IFN γ . Эскалация провоспалительной и прооксидантной функции IFN γ у этих больных свидетельствовала о смещении баланса активации Th2 цитокинов, регулируемых сигналами IL-4 и отвечающих за структурную реорганизацию стенки бронхов, в сторону Th1 иммунного ответа, разделя-

ющего с иммунным ответом Th2 ответственность за ремоделирование бронхов при астме у лиц с ХГДП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных БА с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей регистрируются более высокие уровни IL-4, ассоциированного с повышением десквамации и деструкции, признаками выраженной секреторной активности клеток бронхиального эпителия, и IFN γ , сопряженного с мобилизацией нейтрофильного пула и возрастанием количества нейтрофилов в воспалительном паттерне бронхов. Явления десквамации, деструкции, бокаловидноклеточной гиперплазии и метаплазии, гиперпродукции мукопротеинов в эпителии бронхов, стимулированные активацией IL-4 и усиливающие мукоцилиарную и барьерную дисфункции, опосредуют у больных БА с ХГДП более выраженные нарушения бронхиальной проходимости.

Эскалация провоспалительной и прооксидантной функции IFN γ у больных БА с ХГДП свидетельствует о смещении баланса активации Th2 цитокинов, регулируемых сигналами IL-4 и традиционно отвечающих за структурную реорганизацию стенки бронхов астматиков, в сторону Th1 иммунного ответа, стимулирующего ремоделирование бронхов при астме с ХГДП.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Russell R.J., Boulet L.-P., Brightling C.E., Pavord I.D., Porsbjerg C., Dorscheid D. et al. The airway epithelium: an orchestrator of inflammation, a key structural barrier and a therapeutic target in severe asthma. *Eur. Respir. J.* 2024;63(4):2301397. DOI: 10.1183/13993003.01397-2023.-
- Heijink I.H., Kuchibhotla V.N.S., Roffel M.P., Maes T., Knight D.A., Sayers I. et al. Epithelial cell dysfunction, a major driver of asthma development. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020;75(8):1902–1917. DOI: 10.1111/all.14421.
- Savin I.A., Zenkova M.A., Sen'kova A.V. Bronchial asthma, airway remodeling and lung fibrosis as successive steps of one process. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(22):16042. DOI: 10.3390/ijms242216042.
- Varricchi G., Brightling C.E., Grainge C., Lambrecht B.N., Chanez P. Airway remodelling in asthma and the epithelium: on the edge of a new era. *Eur. Respir. J.* 2024;63(4):2301619. DOI: 10.1183/13993003.01619-2023.
- Murphy R.C., Lai Y., Liu M., Al-Shaikhly T., Altman M.C., Altemeier W.A. et al. Distinct epithelial-innate immune cell transcriptional circuits underlie airway hyperresponsiveness in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2023;207(12):1565–1575. DOI: 10.1164/rccm.202209-1707OC.
- Frey A., Lunding L.P., Ehlers J.C., Weckmann M., Zissler U.M., Wegmann M. More than just a barrier: The immune functions of the airway epithelium in asthma pathogenesis. *Front. Immunol.* 2020;11:761. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00761.
- Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Пирогова Н.А., Перельман Ю.М. Клинические и патогенетические аспекты нейтрофильного воспаления бронхов у больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей (обзор литературы). *Бюллетень сибирской медицины.* 2023;22(1):143–152. DOI: 10.20538/1682-0363-2023-1-143-152.
- Schroder K., Hertzog P.J., Ravasi T., Hume D.A. Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions. *J. Leuk. Biol.* 2004;75(2):163–189. DOI: 10.1189/jlb.0603252.
- Ray A., Raundhal M., Oriss T.B., Ray P., Wenzel S.E. Current concepts of severe asthma. *J. Clin. Invest.* 2016;126(7):2394–2403. DOI: 10.1172/JCI84144.
- Луцкий А.А., Жирков А.А., Лобзин Д.Ю., Пао М., Алексеева Л.А., Мейер М. и др. Интерферон- γ : биологическая функция и значение для диагностики клеточного иммунного ответа. *Журнал инфектологии.* 2015;7(4):10–22. DOI: 10.22625/2072-6732-2015-7-4-10-22.
- Junttila I.S. Tuning the cytokine responses: An update on interleukin (IL)-4 and IL-13 receptor complexes. *Front. Immunol.* 2018;9:888. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00888.
- Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (2023 update). Accessed August 07, 2023. URL: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23_07_06-WMS.pdf
- Медицинские лабораторные технологии: руководство по клинической лабораторной диагностике; под ред. А.И. Карпищенко. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012:472.
- Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Колосов В.П. Гиперреактивность дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука, 2011:204.
- Hellings P.W., Steelant B. Epithelial barriers in allergy and asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020;145(6):1499–1509. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.010.
- Li M., Li Q., Yang G., Kolosov V.P., Perelman J.M., Zhou X.D. Cold temperature induces mucin hypersecretion from normal human bronchial epithelial cells *in vitro* through a transient receptor potential melastatin 8 (TRPM8)-mediated mechanism. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011;128(3):626–634. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.04.032.
- Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Зиновьев С.В., Чжоу С.Д., Ли Ц. Изменения бокаловидного эпителия в ответ на холодовую бронхопровокацию у больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2018;(68):8–16. DOI: 10.12737.article_5b188b4bad3200.10559927.
- Целуйко С.С. Ультраструктурная организация мукоцилиарного клиренса в норме и при холодовом воздействии. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2009;(33):7–12.
- Bahman S., Rezaee F., Desando S., Emo J., Chapman T., Knowlden S. et al. Interleukin-4 and interleukin-13 cause barrier dysfunction in human airway epithelial cells. *Tissue Barriers.* 2013;1(2):e24333. DOI: 10.4161/tisb.24333.
- Zhang X., Xu Z., Wen X., Huang G., Nian S., Li L. et al. The

- onset, development and pathogenesis of severe neutrophilic asthma. *Immunol. Cell Biol.* 2022;100(3):144–159. DOI: 10.1111/imcb.12522.
21. Thind M.K., Uhlig H.H., Glogauer M., Palaniyar N., Bourdon C., Gwela A. et al. A metabolic perspective of the neutrophil life cycle: new avenues in immunometabolism. *Front. Immunol.* 2024;14:1334205. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1334205.
22. Žaloudíková M. Mechanisms and effects of macrophage polarization and its specifics in pulmonary environment. *Physiol. Res.* 2023;72(Suppl. 2):S137–S156. DOI: 10.33549/physiol-res.935058.
23. Li M., Wang M., Wen Y., Zhang H., Zhao G.-N., Gao Q. Signaling pathways in macrophages: molecular mechanisms and therapeutic targets. *MedComm.* 2023;4(5):e349. DOI: 10.1002/mco2.349.
24. Arora S., Dev K., Agarwal B., Das P., Ali Syed M. Macrophages: Their role, activation and polarization in pulmonary diseases. *Immunobiology.* 2018;223(4):383–396. DOI: 10.1016/j.imbio.2017.11.001.

Вклад авторов

Пирогов А.Б. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, написание статьи. Приходько А.Г. – анализ и обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального материала. Пирогова Н.А. – анализ литературных данных, написание статьи. Наумов Д.Е. – анализ и интерпретация данных, проведение биохимических исследований. Гассан Д.А. – проведение биохимических исследований. Перельман Ю.М. – проверка критически важного интеллектуального материала, окончательное утверждение для публикации рукописи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Информация об авторах

Пирогов Алексей Борисович – канд. мед. наук, доцент, ст. науч. сотрудник, лаборатория функциональных методов исследования дыхательной системы, ДНЦ ФПД, г. Благовещенск, dncfpd@dncfpd.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5846-3276>

Приходько Анна Григорьевна – д-р мед. наук, гл. науч. сотрудник, лаборатория функциональных методов исследования дыхательной системы, ДНЦ ФПД, г. Благовещенск, prih-anya@ya.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2847-7380>

Пирогова Наталья Алексеевна – канд. мед. наук, науч. сотрудник, лаборатория функциональных методов исследования дыхательной системы, ДНЦ ФПД, г. Благовещенск, dncfpd@dncfpd.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6350-7392>

Гассан Дина Анатольевна – канд. мед. наук, зав. лабораторией механизмов вирус-ассоциированных патологий развития, ДНЦ ФПД, г. Благовещенск, dani-shi@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3718-9962>

Наумов Денис Евгеньевич – канд. мед. наук, зав. лабораторией молекулярных и трансляционных исследований, ДНЦ ФПД, г. Благовещенск, denn1985@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3921-8755>

Перельман Юлий Михайлович – д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, зав. лабораторией функциональных методов исследования дыхательной системы, ДНЦ ФПД, г. Благовещенск, jperelman@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9411-7474>

(✉) Перельман Юлий Михайлович, jperelman@mail.ru

Поступила в редакцию 09.07.2024;
одобрена после рецензирования 23.07.2024;
принята к публикации 12.09.2024

УДК 616.98:578.834.1]-06:616.24-008.4-037
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-69-76>

Влияние критерия патологического отклонения показателя DLco на прогнозирование нарушения диффузионной способности легких после перенесенной инфекции SARS-CoV-2

Савушкина О.И.^{1,2}, Муравьева Е.С.³, Давыдов Д.В.¹, Крюков Е.В.⁴

¹ Главный военный клинический госпиталь (ГВКГ) им. акад. Н.Н. Бурденко
Россия, 105229, г. Москва, Госпитальная пл., 3

² Научно-исследовательский институт (НИИ) пульмонологии
Россия, 115682, г. Москва, Ореховый бульвар, 28

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет (РНИМУ) им. Н.И. Пирогова
Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1

⁴ Военно-медицинская академия (ВМедА) им. С.М. Кирова
Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

РЕЗЮМЕ

Цель. Прогнозирование нарушения диффузионной способности легких после перенесенной инфекции SARS-CoV-2 в зависимости от выбранного критерия патологического отклонения показателя DLco (трансфер-фактора монооксида углерода).

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включен 341 пациент (медиана возраста 48 лет, 76,8% мужчин) после перенесенного SARS-CoV-2-ассоциированного поражения легких. Медиана объема поражения легочной ткани в острый период заболевания составила 50%. Всем пациентам был выполнен диффузионный тест. Анализ DLco проведен с помощью описательной статистики и логистического регрессионного анализа с учетом полученной ранее модели прогнозирования снижения DLco [11], в которой за нижнюю границу нормы DLco было принято фиксированное значение 80% от должного значения (%долж.). В настоящем исследовании на той же выборке пациентов проведен сравнительный анализ качества моделей прогнозирования снижения DLco в зависимости от критериев его патологического отклонения (критерий 1: DLco < 80%долж.; критерий 2: DLco < должное – 1,645SD, SD – стандартное квадратичное отклонение от среднего). Для оценки качества моделей бинарного классификатора использовался ROC-анализ.

Результаты. На обучающей выборке получены коэффициенты уравнений логистической регрессии с учетом выбранных критериев патологического отклонения DLco. Процедура ROC-анализа показала, что при применении критерия 1 значение AUC (площадь под кривой) составило 0,776; $p < 0,001$ (95%-й доверительный интервал (ДИ) 0,707–0,824), чувствительность и специфичность обучающей модели – 81 и 66% соответственно, при применении критерия 2 значение AUC составило 0,759; $p < 0,001$ (95%-й ДИ 0,701–0,817), чувствительность и специфичность обучающей модели – 83,4 и 59% соответственно.

Заключение. Выбор критерия определения нижней границы нормы показателя DLco не оказывает существенного влияния на качество модели прогнозирования нарушения диффузионной способности легких после перенесенного SARS-CoV-2-ассоциированного поражения легких. Целесообразно отдавать предпочтение методу, который проще применять на практике.

Ключевые слова: критерии патологического отклонения DLco, модель бинарного классификатора, инфекция SARS-CoV-2

✉ Савушкина Ольга Игоревна, olga-savushkina@yandex.ru

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

Источник финансирования. Исследование выполнено без участия спонсоров.

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено независимым этическим комитетом ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны РФ (протокол № 254 от 20.04.2022).

Для цитирования: Савушкина О.И., Муравьева Е.С., Давыдов Д.В., Крюков Е.В. Влияние критерия патологического отклонения показателя DLco на прогнозирование нарушения диффузионной способности легких после перенесенной инфекции SARS-CoV-2. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(1):69–76. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-69-76>.

The influence of the criterion of abnormal DLco value on the prediction of impaired lung diffusion capacity after SARS-CoV-2 infection

Savushkina O.I.^{1,2}, Muraveva E.S.³, Davydov D.V.¹, Kryukov E.V.⁴

¹Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko of the Russian Defense Ministry 3, Gospitalnaya Sq., Moscow, 105229, Russian Federation

²Pulmonology Scientific Research Institute under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation 28, Orekhovy Blvd., Moscow, 115682, Russian Federation

³Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation 1, Ostrovityanova Str., Moscow, 117997, Russian Federation

⁴Military Medical Academy named after S. M. Kirov 6, Akademika Lebedeva Str., Saint Petersburg, 194044, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To predict impaired lung diffusion capacity after SARS-CoV-2 infection depending on the criteria of pathological deviation of DLco value (carbon monoxide transfer factor).

Methods. The retrospective study included 341 patients (median age was 48 years, 76.8% of the participants were men) after SARS-CoV-2-associated lung injury. The median volume of lung injury during the acute phase of COVID-19 was 50%. All patients underwent a diffusion test. Descriptive statistics, logistic regression analysis were applied, taking into account the previously obtained model for prognosis of abnormal DLco (<80% of the predicted value (%pred.)) [11]. In the present study on the same sample of patients, the prognosis of abnormal DLco was studied depending on the *criterion 1*: DLco < 80%pred. or *criterion 2*: DLco < predicted – 1.645SD (SD — standard deviation). ROC analysis was used to assess the quality of the binary classifier models.

Results. The coefficients of the logistic regression equations were obtained on the training sample with regard to the chosen criterion of pathological deviation of DLco. The ROC analysis procedure showed that, when applying *criterion 1*, area under curve (AUC) was 0.776, $p < 0.001$ (0.707–0.824 95% confidence interval (CI)), sensitivity and specificity of the training model were 81% and 66%, respectively. When applying *criterion 2*, AUC was 0.759, $p < 0.001$ (0.701–0.817 95% CI), sensitivity and specificity of the training model were 83.4% and 59%, respectively.

Conclusions. The criterion for determining the lower limit of normal DLco (LLN_{DLco}) does not significantly affect the quality of the model for impaired lung diffusion capacity prognosis after SARS-CoV-2-associated lung injury. It is advisable to give preference to a method that is easier to apply in practice.

Keywords: criteria for abnormal DLco, binary classifier model, SARS-CoV-2 infection.

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

Funding Sources. The authors state that they received no funding for the study.

Conformity with the Principles of Ethics. All participants signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the Independent Ethics Committee of the Main Military Clinical Hospital named after academician N. N. Burdenko of the Russian Defense Ministry (Protocol No. 04-22 of April 20, 2022).

For citation: Savushkina O.I., Muraveva E.S., Davydov D.V., Kryukov E.V. The influence of the criterion of abnormal DLco value on the prediction of impaired lung diffusion capacity after SARS-CoV-2 infection. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(1):69–76. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-69-76>.

ВВЕДЕНИЕ

Легочные функциональные тесты отражают физиологические свойства легких и используются для диагностики бронхолегочных заболеваний, выяснения причины одышки, мониторинга прогрессирования заболевания и реакции на лечение. Ключевым аспектом интерпретации технически приемлемых результатов легочных функциональных тестов является классификация наблюдаемых значений: находятся в пределах нормы или выходят за ее пределы по отношению к популяции здоровых людей. Ранее было установлено, что величина показателей легочных функциональных тестов зависит от возраста, роста и пола пациента [1]. В настоящее время считают важным также учитывать расовую принадлежность пациента [2, 3]. С учетом вышеперечисленных факторов были созданы референсные уравнения, позволяющие рассчитать средние должные значения изучаемых функциональных показателей системы дыхания у конкретного пациента. Таким образом, критерием оценки показателей легочных функциональных тестов является сопоставление фактически полученной величины с ее должным значением.

Вместе с тем в популяции здоровых лиц существует диапазон нормы, нижняя граница которого определяется либо как фиксированное значение, равное 80% от должного (80%долж.) [2, 4], либо как разница между должным значением и значением 1,654SD (SD – стандартное квадратичное отклонение от среднего) [3, 5]. Первоначально было принято выделять границы нормальных значений функциональных показателей системы дыхания в пределах 95%-го доверительного интервала (ДИ). Однако А.О. Навакатикян [6] принял во внимание одностороннюю направленность патологических изменений функцио-

нальных показателей системы дыхания и рекомендовал использовать односторонний критерий оценки границ нормы. Таким образом, показатели, величины которых отличаются от среднего должного значения более чем на 1,645SD, было предложено рассматривать как проявление патологии. Данная концепция в дальнейшем была принята другими отечественными специалистами [1].

Применительно к не так давно завершившейся пандемии коронавирусной инфекции 2019 г. (от англ. corona virus disease 2019, COVID-19), обусловленной вирусом SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome-related corona virus 2), следует сказать, что оценка функционального состояния системы дыхания у пациентов, перенесших SARS-CoV-2-ассоциированное поражение легких, играет важную роль в составлении индивидуальных программ медицинской реабилитации после выписки из инфекционного стационара. Кроме того, восстановление до нормы показателей легочных функциональных тестов является одним из критериев выздоровления.

Наиболее частое и длительно сохраняющееся функциональное отклонение системы дыхания после перенесенного SARS-CoV-2-ассоциированного поражения легких – нарушение диффузионной способности легких, что было показано как в отечественных, так и зарубежных работах [7–9]. Критерием нарушения диффузионной способности легких является снижение показателя DLco (трансфер-фактора монооксида углерода) [10].

В нашем предыдущем исследовании с помощью многофакторного логистического регрессионного анализа было получено решающее правило для прогнозирования снижения показателя DLco с использованием фиксированного значения нижней границы нормы 80% долж. [11]*. Однако убедительных дока-

* БСМ 2024;23(3):91–98: формулу (3) читать как: $Z = -1,916 + 0,047 \times x_i$; формулу (4) читать как $OШ = e^{-1,916} e^{0,047x_i}$; таблицу 6 читать как:

Показатель	DL _{co} ≥ 80%долж., n (прогнозируемые)	DL _{co} < 80%долж., n (прогнозируемые)	Правильно отнесенные, %
DL _{co} ≥ 80%долж., n	64	34	65,3
DL _{co} < 80%долж., n	28	126	81,8
Всего			75,4

зательств преимущества какого-то из предложенных критериев для оценки патологического отклонения показателя DLco в доступной нам литературе не найдено.

Цель настоящего исследования – сравнение моделей прогнозирования нарушения диффузионной способности легких после перенесенного SARS-CoV-2-ассоциированного поражения легких в зависимости от выбранного критерия патологического отклонения показателя DLco.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были проанализированы данные компьютерной томографии (КТ) отдела грудной клетки в острый период COVID-19 (КТ_{макс}) и показатель DLco 341 пациента после перенесенного SARS-CoV-2-ассоциированного поражения легких. Медиана возраста пациентов составила 48 (41,5–57) лет, медиана КТ_{макс} – 50 (31–75)%. Большинство обследованных – мужчины (76,8% (262/341)). Диффузионный тест (измерение DLco) был выполнен с соблюдением стандартов его проведения [12]. В период до 90 сут были обследованы 64,8% (221/341) пациентов, 23,5% (80/341) – в период 90–180 сут, 11,7% (40/341) пациентов – в период более 180 сут от начала COVID-19.

Патологическое отклонение нижней границы нормы (НГН) показателя DLco оценивалось с помощью следующих критериев:

- критерий 1: НГН_{DLco} = 80%долж. (фиксированное значение НГН) [2, 4];
- критерий 2: НГН_{DLco} = должное – 1,645SD (индивидуальное значение НГН) [3, 5].

Должное значение показателя DLco определялось с помощью референсного уравнения Европейского общества угля и стали (ECCS, 1993) [5].

Статистический анализ был проведен с использованием пакетов программ SPSS и Microsoft Excel. Результаты были проанализированы с помощью описательной статистики и логистического регрессионного анализа.

Количественные данные, распределение которых отличалось от нормального закона, описывались с

использованием медианы и межквартильного размаха $Me (Q_1-Q_3)$, где Q_1 и Q_3 – нижний и верхний квартили. Для сравнения трех независимых выборок применялся критерий Краскела – Уоллиса и критерий Манна – Уитни с поправкой Бонферрони для множественных сравнений. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$ (p – достигнутый уровень значимости).

В нашей предыдущей работе [11] при построении модели бинарного классификатора для прогнозирования снижения показателя DLco был использован многофакторный логистический регрессионный анализ. Решающее правило было построено на обучающей выборке. Для этого с помощью генератора случайных чисел общая выборка была разделена в соотношении 3 : 1 на обучающую и тестовую (валидационную). На обучающей выборке были получены коэффициенты уравнения логистической регрессии Z :

$$Z = \alpha_0 + \alpha_1 x_1 + \dots + \alpha_n x_n,$$

$\alpha_0, \alpha_1, \dots, \alpha_n$ – параметры модели (коэффициенты), $x_1, \dots, x_n$ – предикторы.

P – вероятность снижения DLco, где $P = \frac{1}{1 + e^{-Z}}$.

Логистическая регрессия прогнозировала снижение DLco при значении Z больше или равно 0 и сохранение DLco в пределах нормы, если значение $Z < 0$.

Применяя вышеописанный алгоритм, было найдено решающее правило для прогнозирования снижения показателя DLco после перенесенного SARS-CoV-2-ассоциированного поражения у пациентов без бронхолегочной патологии в анамнезе. Уравнение логистической регрессии включало единственный предиктор КТ_{макс} [11]:

$$Z = \alpha_0 + \alpha_1 \times x_1, \quad (1)$$

где Z – уравнение регрессии, α_0, α_1 – параметры модели (коэффициенты), x_1 – предиктор КТ_{макс}.

Полученное решающее правило, описанное уравнением (1), было использовано в настоящем исследовании для сравнения результатов работы модели бинарного классификатора в зависимости от выбранного критерия НГН показателя DLco.

Таблица 1

Показатель DLco в разные сроки от начала COVID-19, осложненного вирус-ассоциированным поражением легких, у пациентов без бронхолегочной патологии в анамнезе, $Me (Q_1-Q_3)$					
Параметр	Общая группа, $n = 341$	Группа 1 <90 сут ($n = 221$; 64,8%)	Группа 2 90–180 сут ($n = 80$; 23,5%)	Группа 3 >180 сут ($n = 40$; 11,7%)	$p_{total}/p_{1-2}/p_{1-3}/p_{2-3}$
DLco, %долж.	75 (61,7–88,3)	72 (54–84)	81 (67–93,5)	83 (75–95,5)	<0,001 ¹ / ² <0,001 ² / ³ <0,001 ² /0,45 ²

Примечание. Достигнутый уровень значимости различий между группами 1–3 – p_{total} , группами 1 и 2 – p_{1-2} , между группами 2 и 3 – p_{2-3} , между группами 1 и 3 – p_{1-3} . ¹ критерий Краскела – Уоллиса, ² критерий Манна – Уитни с поправкой Бонферрони для множественных сравнений.

Для оценки качества модели бинарного классификатора и нахождения оптимального порога разделения объектов на классы была проведена процедура ROC-анализа. Критерием выбора порога отсечения было требование максимальной суммы чувствительности и специфичности. Способность созданной модели распознавать наличие или отсутствие патологического отклонения DLco оценивали по величине AUC (an area under a curve – площадь под кривой) и отличию ROC-кривой от диагональной опорной линии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ показателя DLco в исследуемой группе пациентов представлен в табл. 1.

Из табл. 1 следует, что в целом по группе медиана показателя DLco была снижена. В зависимости от срока между началом COVID-19 и проведением диффузионного теста медиана DLco имела тенденцию к увеличению. При проведении попарного сравнения были выявлены статистически значимые различия между группами 1 и 2, а также группами 1 и 3, тогда как между группами 2 и 3 статистически значимых различий медиан DLco не выявлено.

Для сравнения критериев 1 и 2 определения патологического отклонения показателя DLco общая выборка, на которой было получено решающее правило в предыдущем исследовании [11], была заново разделена с помощью генератора случайных чисел на обучающую ($n = 262$) и валидационную ($n = 79$). Дальнейшее исследование было проведено в два этапа.

Этап 1. Построение модели бинарного классификатора, если НГН DLco = 80%долж.

Используя уравнение (1) на обучающей выборке, были получены коэффициенты уравнения логистической регрессии:

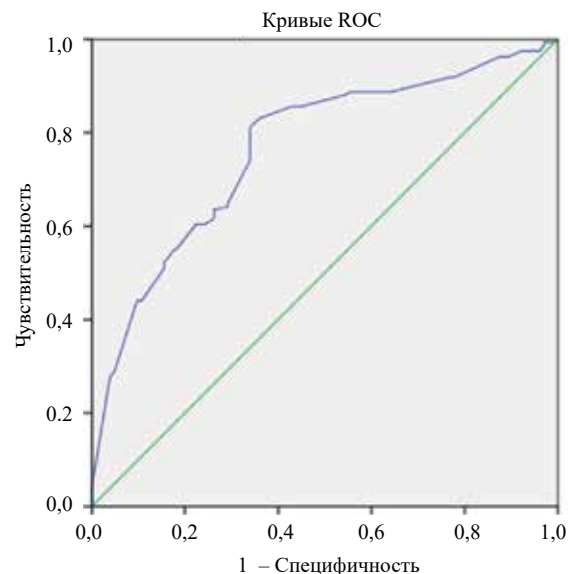
$$Z = -1,793 + 0,044 \times x_1 \quad (2)$$

Результаты классификации представлены в табл. 2.

Таблица 2

Результаты классификации показателя DLco на обучающей выборке (предиктор КТ _{макс})			
Показатель	DL _{co} ≥ 80%долж. (прогнозируемые)	DL _{co} < 80%долж. (прогнозируемые)	Правильно отнесенные, %
DL _{co} ≥ 80%долж., n	66	37	64,1
DL _{co} < 80%долж., n	27	132	83,0
Всего			75,6

Из табл. 2 следует, что чувствительность, специфичность и точность для обучающей выборки при



Диагональные сегменты формируются совпадениями

Рис. 1. ROC-кривая обучающей выборки (предиктор КТ_{макс}) для прогнозирования снижения DLco (<80%долж.), AUC 0,776 (95%-й ДИ 707–0,824; $p < 0,001$). Точка отсечения = 0,165

использовании уравнения (2) составили 83, 64,1 и 75,6% соответственно.

Качество построенной модели, описанной уравнением (2), было проверено с помощью процедуры ROC-анализа. ROC-кривая для обучающей выборки представлена на рис. 1.

При прогнозировании снижения показателя DLco (<80%долж.) значение AUC составило 0,776; $p < 0,001$ (95%-й ДИ 0,707–0,824), чувствительность и специфичность (при найденной точке отсечения) – 81 и 66% соответственно. При тестировании полученной на данном этапе модели бинарного классификатора на валидационной выборке чувствительность и специфичность составили 76,6 и 78% соответственно.

Этап 2. Построение модели бинарного классификатора, если НГН DLco = должное –1,645SD.

Аналогично этапу 1, используя уравнение (1), на обучающей выборке были получены коэффициенты уравнения логистической регрессии:

$$Z = -1,997 + 0,043 \times x_1 \quad (3)$$

Результаты классификации представлены в табл. 3.

Таблица 3

Результаты классификации показателя DLco на обучающей выборке (предиктор КТ _{макс})			
Показатель	DL _{co} ≥ НГН, n (прогнозируемые)	DL _{co} < НГН, n (прогнозируемые)	Правильно отнесенные, %
DL _{co} ≥ НГН, n	73	44	62,4

Окончание табл. 3

Показатель	DL _{co} ≥ НГН, n (прогнозируемые)	DL _{co} < НГН, n (прогнозируемые)	Правильно отнесенные, %
DL _{co} < НГН, n	34	111	76,6
Всего			70,2

Примечание. НГН – нижняя граница нормы, равная должное $-1,645SD$, где SD – стандартное квадратичное отклонение от среднего.

Из табл. 3 следует, что чувствительность, специфичность и точность для обучающей выборки при использовании уравнения (3) составили 76,6; 62,4 и 70,2% соответственно.

Качество построенной модели было проверено с помощью процедуры ROC-анализа. ROC-кривая для обучающей выборки представлена на рис. 2.

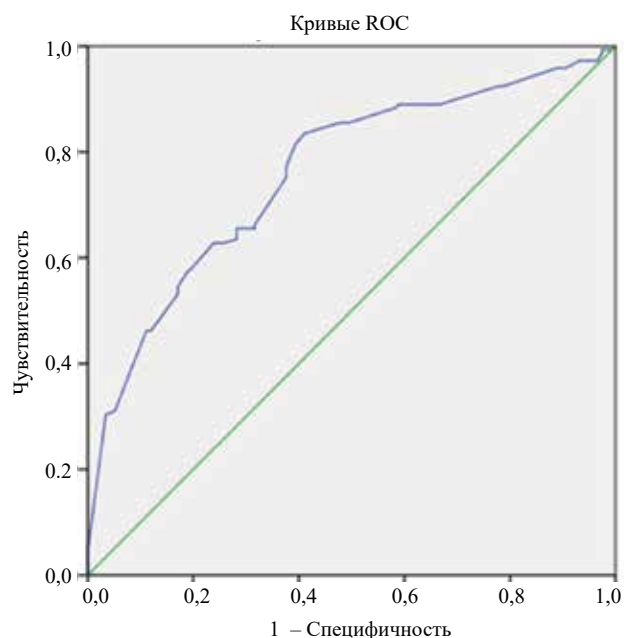


Рис. 2. ROC-кривая обучающей выборки (предиктор КТмакс) для прогнозирования снижения DLco (<долж. $-1,645SD$), AUC 0,759 (95% ДИ 0,701–0,817, $p < 0,001$). Точка отсечения = $-0,191$

При прогнозировании снижения DLco (<должное $-1,645SD$) значение AUC составило 0,759; $p < 0,001$ (95%-й ДИ 0,701–0,817), чувствительность и специфичность (при найденной точке отсечения) – 83,4 и 59% соответственно. При тестировании полученной на данном этапе модели бинарного классификатора на валидационной выборке чувствительность и специфичность составили 76,2 и 67,6% соответственно.

По данным литературы известно, что функциональные нарушения системы дыхания были выявляе-

ны у более чем 50% пациентов во время последующего наблюдения после госпитализации по поводу COVID-19, и нарушение диффузионной способности легких является наиболее частым осложнением [13]. М. Bellan и соавт. показали, что DLco был снижен (<80%долж.) у 51,6% (113/219) пациентов и был менее 60% от должного у 15,5% (34/219) пациентов после тяжелой формы COVID-19 [14].

В настоящем исследовании также было продемонстрировано снижение показателя DLco в период до 90 сут от начала COVID-19 и его тенденция к восстановлению по мере увеличения срока от начала заболевания, что соответствует данным, полученным на других популяциях пациентов [15, 16]. Вопрос динамики функциональных показателей системы дыхания сохраняет свою актуальность в настоящее время и исследуется как в случаях легкого или среднетяжелого, так и тяжелого или крайне тяжелого течения COVID-19 [17, 18].

Во многих опубликованных работах, посвященных изучению функционального состояния системы дыхания после перенесенной инфекции SARS-CoV-2, был применен фиксированный критерий патологического отклонения показателя DLco, равный 80% долж. [19–21]. Вместе с тем в 2022 г. Американским торакальным и Европейским респираторным обществами было рекомендовано в качестве НГН использовать 5-й перцентиль или показатель 1,645 SD от должного значения (z -score = $-1,645$) для всех функциональных показателей системы дыхания [3]. Сама по себе эта идея не новая, так как была предложена и поддержана нашими соотечественниками еще в 1960–1980-х гг. [1, 6]. Однако отсутствие на тот момент соответствующего программного обеспечения не позволило широко внедрить этот подход в клиническую практику. Предложенный Американским торакальным обществом [2] подход – использовать в качестве НГН функциональных показателей системы дыхания фиксированное значение 80% долж. – был прост в применении и хорошо себя зарекомендовал в клинической практике.

Следует отметить, что в единичных работах, посвященных изучению функционального состояния системы дыхания после перенесенного COVID-19, за НГН изучаемых показателей принималось значение z -score, равное $-1,96$ [22]. Вместе с тем в доступной нам литературе не найдено обоснования преимущества какого-то из предложенных критериев снижения показателя DLco и его влияния на точность диагностики нарушения диффузионной способности легких.

В настоящем исследовании при использовании модели бинарного классификатора, включающей единственный предиктор КТ_{макс}, было проанализи-

ровано влияние критерия снижения DLco на прогнозирование нарушения диффузионной способности легких в обследованной группе пациентов. Изучение данного вопроса было проведено на выборке пациентов без хронической бронхолегочной патологии в анамнезе, перенесших SARS-CoV-2-ассоциированного поражения легких. Аналогичных работ в доступной нам литературе не найдено.

Анализ результатов классификации полученных моделей в настоящем исследовании не продемонстрировал значимых различий прогнозирования нарушения диффузионной способности легких при применении предложенных критериев для определения НГН показателя DLco. Так, точность полученных моделей составила 75,6 и 70,2% для критериев 1 (НГН_{DLco} = 80% долж.) и критерия 2 (НГН_{DLco} = должное – 1,645SD) соответственно. При проведении процедуры ROC-анализа на обучающей выборке чувствительность модели была несколько выше при использовании критерия 2 и составила 83,4%, критерия 1 – 81%. Однако специфичность была выше при использовании критерия 1 и составила 66%, тогда как критерия 2 – 59%. На валидационной выборке чувствительность моделей была практически одинаковой (76,6 против 76,2% для критериев 1 и 2 соответственно), тогда как специфичность была выше при использовании критерия 1 (78 против 67,6% для критериев 1 и 2 соответственно).

Ограничением данного исследования является недостаточное количество наблюдений в период от 6 мес до 1 года от начала COVID-19. Кроме того, для определения должного значения показателя DLco была использована система референсных значений ECCS 1993, тогда как в клиническую практику широко внедряется новая система GLI (Global Lung Function Initiative) [3]. Однако эффективность применения системы GLI в клинической практике, ее согласованность с системой ECCS 1993, а также соответствие величины показателя DLco, должное значение которого рассчитывается по системе GLI, клиническим и рентгенологическим данным, в настоящее время на отечественной популяции не изучены.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для пациентов без бронхолегочных заболеваний в анамнезе показано, что выбор критерия оценки патологического отклонения показателя DLco не оказывает существенного влияния на чувствительность модели прогнозирования его снижения после перенесенного SARS-CoV-2-ассоциированного поражения легких, тогда как специфичность модели прогнозирования была выше в случае использования фиксированного значения нижней границы нормы

показателя DLco, равного 80% от должного. В связи с этим авторы не видят преимуществ определения нижней границы нормы показателя DLco по какому-либо из рассмотренных критериев. В таких случаях целесообразно отдавать предпочтение методу, который проще применять на практике.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Канаев Н.Н., Шик Л.Л., Кузнецова В.К. Руководство по клинической физиологии дыхания; под ред. Л.Л. Шика, Н.Н. Канаева. Л.: Медицина, 1980:375.
2. American Thoracic Society. Evaluation of impairment/disability secondary to respiratory disorders. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986;133(6):1205–1209. DOI: 10.1164/arrd.1986.133.6.1205.
3. Stanojevic S., Kaminsky D.A., Miller M.R., Thompson B., Aliverti A., Barjaktarevic I. et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur. Respir. J.* 2022;60(1):2101499. DOI: 10.1183/13993003.01499-2021.
4. Скэнлон П.Д., Хайатт Р.Е. Интерпретация результатов легочных функциональных тестов; пер. с англ. под ред. О.И. Савушкиной, А.В. Черняка. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023:312. DOI: 10.33029/9704-7249-1-PFT-2023-1-312.
5. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V., Crapo R.O., Burgos F., Casaburi R. et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur. Respir. J.* 2005;26(5):948–968. DOI: 10.1183/09031936.05.00035205.
6. Навакатикян А.О. Некоторые пути повышения информативности функциональных исследований дыхания. *Терапевтический архив.* 1974;46(5):109–115.
7. Савушкина О.И., Муравьева Е.С., Авдеев С.Н., Кулагина И.Ц., Малашенко М.М., Зайцев А.А. Анализ функциональных показателей респираторной системы в разные сроки после перенесенной COVID-19. *Туберкулез и болезни легких.* 2023;101(6):42–49. DOI: 10.58838/2075-1230-2023-101-6-42-49.
8. Черняк А.В., Карчевская Н.А., Савушкина О.И., Мустафина М.Х., Силицын Е.А., Калманова Е.Н. и др. Функциональные изменения системы дыхания у пациентов, перенесших COVID-19-ассоциированное поражение легких. *Пульмонология.* 2022;32(4):558–567. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-558-567.
9. Sanchez-Ramirez D.C., Normand K., Zhaoyun Y., Torres-Castro R. Long-Term Impact of COVID-19: A Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis. *Biomedicine.* 2021;9(8):900. DOI: 10.3390/biomedicine9080900.
10. Савушкина О.И., Зайцев А.А., Черняк А.В., Малашенко М.М., Кулагина И.Ц., Крюков Е.В. Диффузионная способность лёгких при обследовании пациентов, перенесших COVID-19. *Практическая пульмонология.* 2020;(4):34–37.
11. Савушкина О.И., Муравьева Е.С., Житарева И.В., Давыдов Д.В., Крюков Е.В. Решающее правило для выявления пациентов с высоким риском нарушения диффузионной способности легких после перенесенного COVID-19. *Бюллетень сибирской медицины.* 2024;23(3):91–98. DOI: 10.20538/1682-0363-2024-3-91-98.

12. Graham B.L., Brusasco V., Burgos F., Cooper B.G., Jensen R., Kendrick A. et al. 2017 ERS/ATS Standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J.* 2017;49(1):1600016. DOI: 10.1183/13993003.00016-2016.
13. Lai C.C., Hsu C.K., Yen M.Y., Lee P.I., Ko W.C., Hsueh P.R. Long COVID: An inevitable sequela of SARS-CoV-2 infection. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2023;56(1):1–9. DOI: 10.1016/j.jmii.2022.10.003.
14. Bellan M., Soddu D., Balbo P.E., Baricich A., Zeppegno P., Avanzi G.C. et al. Respiratory and psychophysical sequelae among patients with COVID-19 four months after hospital discharge. *JAMA Netw. Open.* 2021;4(1):e2036142. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.36142.
15. Карчевская Н.А., Скоробогач И.М., Черняк А.В., Мигунова Е.В., Лещинская О.В., Калманова Е.Н. и др. Результаты отдаленного обследования пациентов после COVID-19. *Терапевтический архив.* 2022;94(3):378–388. DOI: 10.26442/00403660.2022.03.201399.
16. Wu X., Liu X., Zhou Y., Yu H., Li R., Zhan Q. et al. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study. *Lancet Respir. Med.* 2021;9(7):747–754. DOI: 10.26442/00403660.2022.03.201399.
17. Kattainen S., Pitkänen H., Reijula J., Hästbacka J. Complete blood count, coagulation biomarkers, and lung function 6 months after critical COVID-19. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2024;68(7):940–948. DOI: 10.1111/aas.14437.
18. Chamley R.R., Holland J.L., Collins J., Pierce K., Watson W.D., Green P.G. et al. Exercise capacity following SARS-CoV-2 infection is related to changes in cardiovascular and lung function in military personnel. *Int. J. Cardiol.* 2024;395:131594. DOI: 10.1016/j.ijcard.2023.131594.
19. Han X., Chen L., Guo L., Wu L., Alwalid O., Liu J. et al. Long-term radiological and pulmonary function abnormalities at 3-year post COVID-19 hospitalization: a longitudinal cohort study. *Eur. Respir. J.* 2024;64(1):2301612. DOI: 10.1183/13993003.01612-2023.
20. Iversen K.K., Ronit A., Ahlström M.G., Nordestgaard B.G., Afzal S., Benfield T. Lung function trajectories in mild COVID-19 with two-year follow-up. *J. Infect. Dis.* 2024;229(6):1750–1758. DOI: 10.1093/infdis/jiae037.
21. Faverio P., Paciocco G., Tassistro E., Rebora P., Rossi E., Monzani A. et al. Two-year cardio-pulmonary follow-up after severe COVID-19: a prospective study. *Intern. Emerg. Med.* 2024;19(1):183–190. DOI: 10.1007/s11739-023-03400-x.
22. Kjellberg S., Holm A., Berguerand N., Sandén H., Schiöler L., Olsén M.F. et al. Impaired function in the lung periphery following COVID-19 is associated with lingering breathing difficulties. *Physiol. Rep.* 2024;12(2):e15918. DOI: 10.14814/phys2.15918.

Благодарности

Авторы выражают благодарность инженеру ЗАО «Медицинские системы» М.Р. Заитову за техническую поддержку.

Вклад авторов

Савушкина О.И. – разработка концепции и дизайна, подбор и обследование пациентов, анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, написание текста статьи. Муравьева Е.С. – анализ и статистическая обработка данных, графическое представление данных, написание текста статьи. Давыдов Д.В. – проверка критически важного интеллектуального содержания. Крюков Е.В. – окончательное утверждение рукописи для публикации, проверка критически важного интеллектуального содержания.

Информация об авторах

Савушкина Ольга Игоревна – канд. биол. наук, зав. отделением исследований функции внешнего дыхания центра функционально-диагностических исследований, ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко; ст. науч. сотрудник, лаборатория функциональных и ультразвуковых методов исследования, НИИ пульмонологии ФМБА, г. Москва, olga-savushkina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7486-4990>

Муравьева Елена Степановна – канд. биол. наук, доцент, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва, esmuraviova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5442-6937>

Давыдов Денис Владимирович – д-р мед. наук, профессор, начальник ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко, г. Москва, dvdavydov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5449-9394>

Крюков Евгений Владимирович – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, начальник ВМедА им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург, evgeniy.md@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8396-1936>

(✉) Савушкина Ольга Игоревна, olga-savushkina@yandex.ru

Поступила в редакцию 22.05.2024;
одобрена после рецензирования 15.07.2024;
принята к публикации 12.09.2024

УДК 577.218:575.174.015.3:616.23/.24-002.2-02
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-77-85>

Ассоциация полиморфизма и уровня экспрессии генов Toll-подобных рецепторов с риском развития и тяжестью течения хронической обструктивной болезни легких

Саламайкина С.А.^{1,2}, Корчагин В.И.¹, Миронов К.О.¹, Карнаушкина М.А.³

¹ Центральный научно-исследовательский институт (НИИ) эпидемиологии
Россия, 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 3а

² Московский физико-технический институт (МФТИ)
Россия, 141701, г. Долгопрудный, Институтский пер., 9

³ Российский университет дружбы народов (РУДН) им. Патриса Лумумбы
Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

РЕЗЮМЕ

Цель: определение вклада генетических факторов врожденного иммунитета в риск развития и особенности течения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

Материалы и методы. В исследование включены 103 пациента с диагнозом «хроническая обструктивная болезнь легких» и 47 условно здоровых человек без хронической бронхолегочной патологии. Определен уровень экспрессии генов *TLR* и аллели однонуклеотидных полиморфизмов rs5743551 (*TLR1*), rs5743708 (*TLR2*), rs3804100 (*TLR2*), rs3806790 (*TLR4*), rs5743810 (*TLR6*), rs3804880 (*TLR8*) методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Результаты. Выявлена тенденция к увеличению доли гомозигот GG в локусе rs5743810 (*TLR6*) у пациентов с тяжелым течением ХОБЛ и обратная корреляция уровня экспрессии генов *TLR2* и *TLR6* с сатурацией кислорода в крови, выраженностью одышки и тяжестью течения заболевания.

Заключение. Для однонуклеотидных полиморфизмов rs5743551 (*TLR1*), rs5743708 (*TLR2*), rs3804100 (*TLR2*), rs4986790 (*TLR4*), rs5743810 (*TLR6*), rs3764880 (*TLR8*) не обнаружено статистически значимой ассоциации. Наблюдаемые тенденции повышения уровня экспрессии генов *TLR* могут быть связаны с возникающим в процессе течения ХОБЛ ремоделированием легочных тканей и активацией пути иммунного ответа.

Ключевые слова: ХОБЛ, *TLR*, однонуклеотидные полиморфизмы, экспрессия генов

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

Источник финансирования. Исследование выполнялось в рамках темы НИОКР государственного задания «Изучение генетической предрасположенности к мультифакторным заболеваниям» (№ АААА-А21-121011890130-7).

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено этическим комитетом Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (протокол № 30 от 17.06.2021).

Для цитирования: Саламайкина С.А., Корчагин В.И., Миронов К.О., Карнаушкина М.А. Ассоциация полиморфизма и уровня экспрессии генов Toll-подобных рецепторов с риском развития и тяжестью течения хронической обструктивной болезни легких. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(1):77–85. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-77-85>.

Association of Toll-like receptor polymorphism and gene expression level with the risk of developing chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and its severity

Salamaikina S.A.^{1,2}, Korchagin V.I.¹, Mironov K.O.¹, Karnaushkina M.A.³

¹ Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing

3a, Novogireevskaya Str., Moscow, 111123, Russian Federation

² Moscow Institute of Physics and Technology (MIPT)

9, Institutsky Lane, Dolgoprudny, 141701, Russian Federation

³ Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University)

6, Miklukho-Maklaya Str., Moscow, 117198, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. Determine the influence of genetic factors of innate immunity on the risk of development and severity of COPD.

Materials and methods. The study included 103 patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease and 47 conditionally healthy people without any chronic bronchopulmonary pathologies. The expression level of *TLR* genes and alleles of rs5743551 (*TLR1*), rs5743708 (*TLR2*), rs3804100 (*TLR2*), rs3806790 (*TLR4*), rs5743810 (*TLR6*), rs3804880 (*TLR8*) single nucleotide polymorphisms were analyzed via real-time polymerase chain reaction (PCR).

Results. Several tendencies were observed: an increase in the proportion of GG homozygotes in the rs5743810 (*TLR6*) locus in patients with severe COPD and a negative correlation between *TLR2* and *TLR6* genes expression level and oxygen saturation in blood, dyspnea and COPD severity.

Conclusion. No statistically significant association with rs5743551 (*TLR1*), rs5743708 (*TLR2*), rs3804100 (*TLR2*), rs4986790 (*TLR4*), rs5743810 (*TLR6*), rs3764880 (*TLR8*) single nucleotide polymorphisms was found. The observed tendency of the *TLR* gene expression level increase may be associated with the remodeling of lung tissues and activation of the immune response that occur during COPD.

Keywords: COPD, *TLR*, single nucleotide polymorphisms, gene expression

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 as a part of the Research & Development project of the *Study of Genetic Susceptibility to Multifactorial Diseases* state task (No. AAAA-A21-121011890130-7).

Conformity with the principles of ethics. All patients signed informed consent to participate in the study. The study was approved by the Ethics Committee of the Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia (Protocol No. 30 of 17.06.2021).

For citation: Salamaikina S.A., Korchagin V.I., Mironov K.O., Karnaushkina M.A. Association of Toll-like receptor polymorphism and gene expression level with the risk of developing chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and its severity. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(1):77–85. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-77-85>.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – гетерогенное заболевание легких, которое характеризуется прогрессирующим ограничением скорости воздушного потока вследствие развития облитерирующего бронхолита, хронического бронхита, эмфиземы и ремоделирования легочной ткани в ответ на действие ингалируемых частиц и газов [1].

Наблюдаемые процессы имеют прогрессирующее течение, связанное с развитием воспаления.

Обострения ХОБЛ приводят к прогрессирующему снижению показателей вентиляционной способности легких, нарастанию дыхательной недостаточности, прогрессированию заболевания и являются одной из самых частых причин обращения пациентов за неотложной медицинской помощью, что сопряжено с существенными экономическими расходами [1].

Несмотря на то что курение является основным фактором риска развития ХОБЛ, не у всех курильщиков развивается клинически значимое поражение легочной ткани, что свидетельствует об участии в формировании ХОБЛ не только поллютантов, но и других факторов, в том числе генетических. Согласно литературным данным, многие реакции клеточного иммунитета, включая цитокиновый ответ, опосредуются Toll-подобными рецепторами (TLRs) [2]. Активация этих рецепторов происходит за счет связывания молекулярных структур патогенов (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) и продуктов повреждения тканей (damage-associated molecular patterns, DAMPs). Уровень активации врожденного иммунитета вследствие хронических воспалительных заболеваний дыхательных путей может быть ассоциирован с полиморфными вариантами генов иммунной системы, в частности – с однонуклеотидными полиморфизмами (ОНП) в генах TLR.

TLR являются медиаторами в механизме воспаления, вызванного курением. Экспрессия гена *TLR2* повышена в клетках моноцитов у курящих [3]. Известно, что повышенный уровень экспрессии *TLR4* и *TLR9* связан с воспалительными процессами в тканях нижних дыхательных путей у пациентов с ХОБЛ [4]. Окислительный стресс и DAMP-индуцированное воспаление, вызванное сигаретным дымом, являются важными механизмами иммунного ответа [5].

Стимулированная органической пылью продукция IL-6 может быть ассоциирована с одним или несколькими синонимичными вариантами ОНП в гене *TLR1* [6]. Для rs1898830 (*TLR2*) и rs11938228 (*TLR2*) показана связь с ускоренным снижением ОФВ-1 и более высоким количеством воспалительных клеток мокроты [7]. В популяционном исследовании сообщалось о связи между полиморфизмами rs4986790 (*TLR4*), rs4986791 (*TLR4*) и rs5743708 (*TLR2*) и развитием ХОБЛ [8]. Обнаружена слабая ассоциация между полиморфизмом rs5743810 (*TLR6*) и риском развития хронических заболеваний нижних дыхательных путей [9]. Чтобы объяснить роль полиморфизмов в генах TLR при ХОБЛ, необходимы дополнительные исследования.

Таким образом, цель настоящего исследования заключалась в определении вклада генетических факторов врожденного иммунитета в риск развития и особенности течения ХОБЛ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено исследование типа «случай – контроль» с использованием биологического материала, полученного в период с января 2022 по февраль 2024 г. на базе ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Виноградова

ДЗМ». Исследование соответствует этическим стандартам, разработанным 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.

В группу «ХОБЛ» включены пациенты в возрасте от 40 до 70 лет с клинически подтвержденным диагнозом, установленным пульмонологом за 12 мес и более на момент включения в исследование, курящие на момент включения в исследование (индекс курения более 10 пачка/лет), госпитализированные в стационар с обострением ХОБЛ, подписавшие информированное согласие.

В исследование не включались пациенты с ХОБЛ, страдающие тяжелой сопутствующей патологией, онкологическими и психическими заболеваниями, принимающие препараты, имеющие в качестве побочных эффектов поражение легочной ткани, пациенты, которым проводилась вакцинация от пневмококка, а также больные, имеющие другие хронические заболевания бронхолегочной системы, в том числе бронхиальную астму. Критериями исключения являлись выявление у пациента в ходе обследования клинических, лабораторных или инструментальных признаков, свидетельствующих об отсутствии ХОБЛ или позволяющих заподозрить наличие иных причин поражения легочной ткани.

Всем пациентам с ХОБЛ проводилось физикальное обследование, спирометрия с проведением пробы на обратимость бронхообструкции (в соответствии с требованиями ATS) [10]. Оценка тяжести состояния проводилась с использованием индекса BODE (B – body mass index (индекс масс тела), O – obstruction (обструкция), D – dyspnea (одышка), E – exercise tolerance (толерантность к физической нагрузке)) и шкале, предложенной Глобальной инициативой по борьбе с хронической обструктивной болезнью легких (GOLD) [1]. Для исключения другой бронхолегочной патологии и уточнения характера изменений легочной ткани проводилась мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки (МСКТ ОГК).

В группу контроля включены пациенты со стажем курения не менее 10 пачка/лет с сатурацией $\text{SatO}_2 \geq 95\%$, у которых при проведении спирометрии с бронхолитическим тестом и МСКТ ОГК не было получено данных о заболевании органов дыхания и по результатам транстораковой эхокардиографии не выявлено дисфункции правого желудочка и повышения среднего давления в легочной артерии.

Для генетических исследований цельную кровь отбирали в вакутейнеры с K₂EDTA в качестве антикоагулянта. Деперсонализированный биологический материал хранили не более 4 ч перед выделением смеси нуклеиновых кислот. В исследовании использовали реагенты и наборы, изготовленные в Центральном научно-исследовательском институте эпидемиологии («АмплиСенс», Москва, Россия). Определение аллелей ОНП и уровня экспрессии генов *TLR* проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Определение аллелей полиморфизмов rs5743551 (*TLR1*), rs5743708 (*TLR2*), rs3804100 (*TLR2*), rs4986790 (*TLR4*), rs5743810 (*TLR6*), rs3764880 (*TLR8*) выполнено согласно методике, опубликованной ранее [11].

Реакцию обратной транскрипции проводили с использованием набора реагентов «РЕВЕРТА-Л». Для расчета уровня экспрессии целевых генов (*TLR1*, *TLR2*, *TLR4*, *TLR6*, *TLR8*) применялся метод нормализации относительно стабильно экспрессирующихся генов (генов домашнего хозяйства) – *HPRT1*, *SDHA*, *GAPDH* и *TBP*. Индекс для нормализации формировали с применением алгоритма Best Keeper [12], отбирая гены с наименьшим разбросом значений порогового цикла (Ct). Разработка и оптимизация методики определения уровня экспрессии опубликована нами ранее [13].

Статистический анализ проводился с использованием среды R (версия 4.4.0), включая стандартные функции анализа таблиц сопряжения: χ^2 -тест Пирсона и точный тест Фишера. Анализ ассоциации и оценка отношения шансов (ОШ) выполнены с использованием пакетов SNPAssoc [14] и epitools [15]. Для коррекции множественных сравнений использовался метод Холма – Бонферрони. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Данные приведены в виде медианы и интерквартильного размаха $Me (Q_1; Q_3)$. Все графические результаты получены с помощью пакетов ggplot2 [16] и ggstatsplot [17].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Группа «ХОБЛ» ($n = 103$) включала пациентов с подтвержденным пульмонологом диагнозом. В группе наблюдалось неравномерное распределение исследуемых лиц по полу (80 мужчин и 23 женщины), средний возраст обследуемых – $67,5 \pm 11,6$ года, средний показатель стажа курения – 71 (43; 88) пачка/день. В контрольной группе условно здоровых курящих людей ($n = 47$) средний возраст составил $61,6 \pm 9,4$ года, а средний показатель стажа курения – 65 (32; 79) пачка/день. При сравнении клинико-демографических характеристик выявлено, что группы значимо отличаются по возрасту ($p = 0,0025$).

Клинико-демографические характеристики исследуемых выборок представлены в табл. 1.

Таблица 1

Характеристика исследуемых групп, $Me (Q_1; Q_3)$		
Параметр	ХОБЛ, $n = 103$	Контроль, $n = 47$
Пол, n (%)		
мужской, 117 (72,2%)	80 (77,7%)	36 (76,6%)
женский, 45 (27,8%)	23 (22,3%)	11 (23,4%)
Возраст, годы	69 (60,5; 74)	61 (54; 68)
Одышка, баллы по mMRC	3 (2–3)	–
Индекс курения, пачка/лет	71 (43; 88)	65 (32; 79)
ОФВ1, % от должного (после пробы с бронхолитиком)	47 (45; 59)	92 (86; 98)
ФЖЕЛ, % от должного (после пробы с бронхолитиком)	73 (68; 82)	88 (81; 97)
ОФВ1/ФЖЕЛ (после пробы с бронхолитиком)	0,52 (0,41; 0,64)	0,83 (0,76; 0,91)
Сатурация	93 (90; 95)	97 (95; 98)
Тяжесть обструкции по шкале GOLD	3 (2–3)	0
Тяжесть по шкале BODE	2 (1–3)	1 (0; 1)

Примечание. ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

Проведен анализ ассоциации полиморфных локусов rs5743551 (*TLR1*), rs3804100 (*TLR2*), rs4986790 (*TLR4*), rs5743810 (*TLR6*) и rs3764880 (*TLR8*) с риском развития и тяжестью течения ХОБЛ. Исследуемые группы не различались по частоте аллелей изученных ОНП (табл. 2). Исключение составил локус rs5743708 (*TLR2*), для которого частота редкого аллеля А в группе «ХОБЛ» значимо ниже (0,5%), чем в контрольной группе (9%). Таким образом, редкий аллель может быть ассоциирован с протективным эффектом – риск ХОБЛ у его носителей ниже, чем у носителей аллеля дикого типа (ОШ = 0,05; 95%-й доверительный интервал (ДИ) 0,01–0,43, $p = 0,0005$).

Группу «ХОБЛ» стратифицировали на четыре подгруппы по тяжести заболевания согласно спирометрической классификации тяжести бронхиальной обструкции и рекомендациям [1]. Проведен анализ распределения частот аллелей в исследуемых подгруппах. Статистически значимых отличий между группами по частоте аллелей для исследуемых полиморфных локусов не обнаружено. Для полиморфизма rs5743810 (*TLR6*) наблюдается тенденция к увеличению доли гомозигот GG от группы с умеренной тяжестью заболевания к группе с тяжелым течением ХОБЛ, параллельно со снижением доли редких гомозигот AA при сохранении частоты гетерозигот. В табл. 3 приведены распределение генотипов в локусе rs5743810 (*TLR6*) и статистическая значимость различий между группами 1 и 3.

Таблица 2

Частоты аллелей полиморфных локусов TLR, ассоциированные с риском развития и тяжестью течения ХОБЛ				
Локус	Аллель	Группа		Точный тест Фишера, p ($p_{\text{Бонферрони}}$)
		ХОБЛ, $n = 103$	Контроль, $n = 47$	
rs5743551 (TLR1)	A	167 (81%)	73 (78%)	0,5346 (1)
	G	39 (19%)	21 (22%)	
rs5743708 (TLR2)	A	1 (0,5%)	8 (9%)	0,0005 (0,003)
	G	205 (99,5%)	86 (91%)	
rs3804100 (TLR2)	C	9 (4%)	7 (7%)	0,2781 (1)
	T	197 (96%)	87 (93%)	
rs4986790 (TLR4)	A	187 (91%)	88 (94%)	0,5033 (1)
	G	19 (9%)	6 (6%)	
rs5743810 (TLR6)	A	77 (37%)	35 (37%)	1 (1)
	G	129 (63%)	59 (63%)	
rs3764880 (TLR8)	A	160 (78%)	73 (78%)	1 (1)
	G	46 (22%)	21 (22%)	

Таблица 3

Распределение частот генотипов в группе «ХОБЛ» по тяжести течения (по ОФВ1)						
Локус	Генотип	Тяжесть течения по ОФВ1				Точный тест Фишера, p ($p_{\text{Холма-Бонферрони}}$)
		1	2	3	4	
rs5743810 (TLR6)	A/A	0 (0%)	7 (20%)	6 (15%)	1 (8%)	0,034 (0,20*)
	A/G	12 (75%)	16 (46%)	15 (39%)	6 (46%)	
	G/G	4 (25%)	12 (34%)	18 (46%)	6 (46%)	

* с поправкой на множественные сравнения (Холма – Бонферрони)

На следующем этапе исследования проанализированы уровни экспрессии генов *TLR* в контрольной группе ($n = 47$) и группе «ХОБЛ» ($n = 33$). На основании анализа стабильности генов домашнего хозяйства в анализируемой выборке сформирован комплексный индекс Best Keeper, основанный на среднем геометрическом значении *St* двух наиболее стабильных генов – *HPRT1* и *SDHA*. Использование нормализации позволяет в определенной степени исключить влияние различий в качестве и количестве исходного материала на получаемые значения. Для определения различий в уровне экспрессии между пациентами с разной тяжестью течения они поделены на подгруппы по каждому анализируемому показателю. В группе пациентов с уровнем сатурации (SatO_2) ниже нормы ($<95\%$) выявлена повышенная экспрессия генов *TLR2* и *TLR6*. Результаты представлены на рис. 1. Похожая тенденция наблюдается и для остальных генов *TLR*, однако результаты сравнения не достигают статистической значимости ($p > 0,05$).

Анализ уровня экспрессии генов *TLR* между подгруппами пациентов по модифицированному опроснику Британского медицинского исследовательско-

го совета для оценки тяжести одышки (mMRC (The Modified Medical Research Council Dyspnea Scale) [18]) показал рост экспрессии генов *TLR2* и *TLR6* при повышении тяжести одышки. Результаты анализа представлены на рис. 2.

В связи с тем, что исследуемые показатели входят в состав оценки тяжести течения заболевания по шкале тяжести (GOLD) [1], мы разделили группу «ХОБЛ» на подгруппы по тяжести течения, объединив подгруппы 1 и 2, принимая эти показатели за легкое и (или) умеренное течение, и подгруппы 3 и 4, предполагая, что эти пациенты с более тяжелой формой заболевания. Результаты проведенного анализа представлены на рис. 3. В исследуемых подгруппах наблюдается тенденция к усилению экспрессии генов *TLR2* и *TLR6* у пациентов с тяжелым течением заболевания и в контрольной группе.

При делении пациентов по степени тяжести ХОБЛ с использованием шкалы А, В, Е (оценка уровня ОФВ1, mMRC и частоты обострений) значимо различались по уровню экспрессии генов *TLR2* и *TLR6* только подгруппы с легким и тяжелым течением.

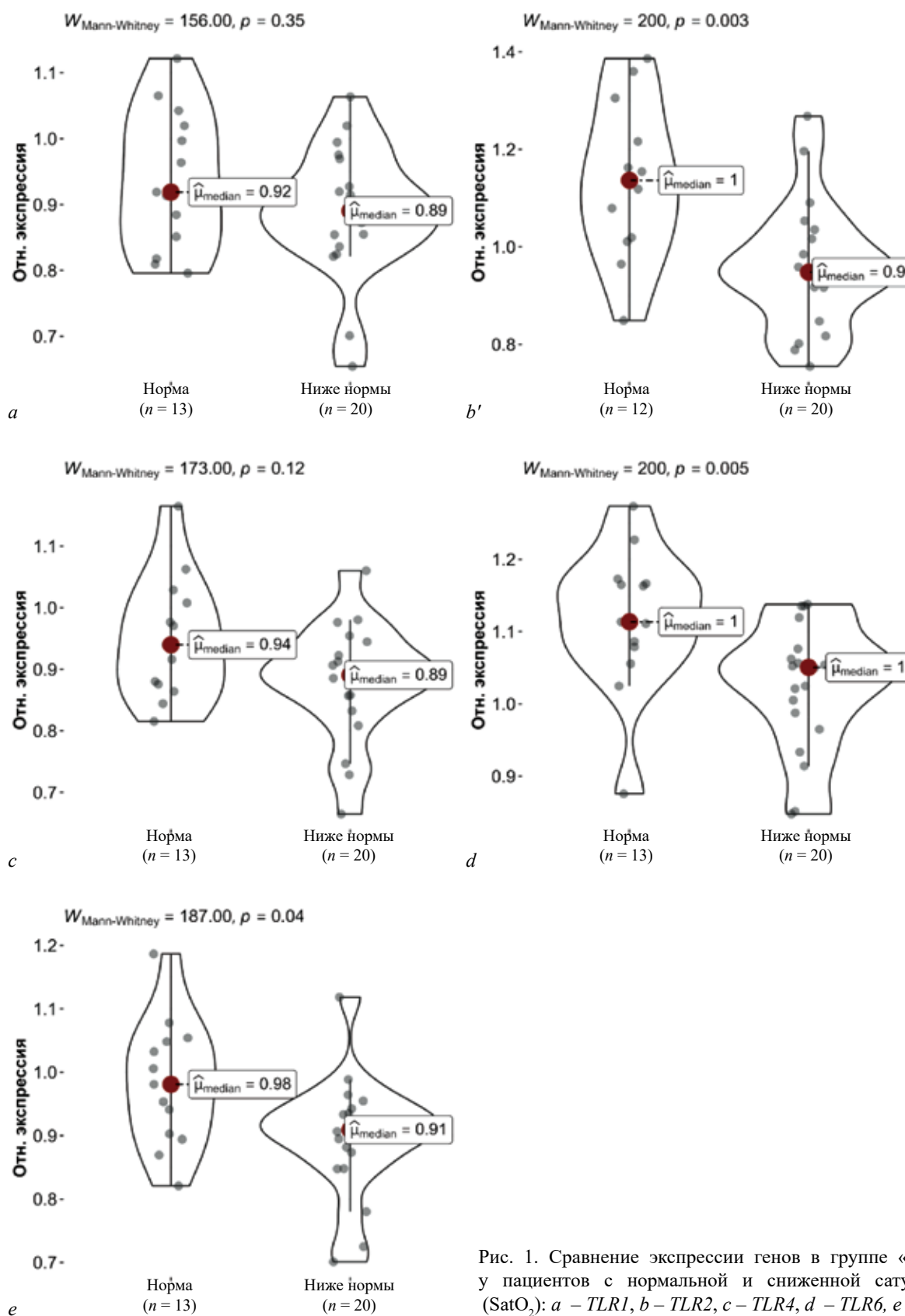


Рис. 1. Сравнение экспрессии генов в группе «ХОБЛ» у пациентов с нормальной и сниженной сатурацией (SatO_2): a – TLR1, b – TLR2, c – TLR4, d – TLR6, e – TLR8

$S = 8640,71, p = 4,53e-04, \hat{\rho}_{\text{Spearman}} = -0,58, CI_{95\%} [-0,78, -0,29], n_{\text{pairs}} = 32$

$S = 9392,60, p = 5,40e-04, \hat{\rho}_{\text{Spearman}} = -0,57, CI_{95\%} [-0,77, -0,27], n_{\text{pairs}} = 33$

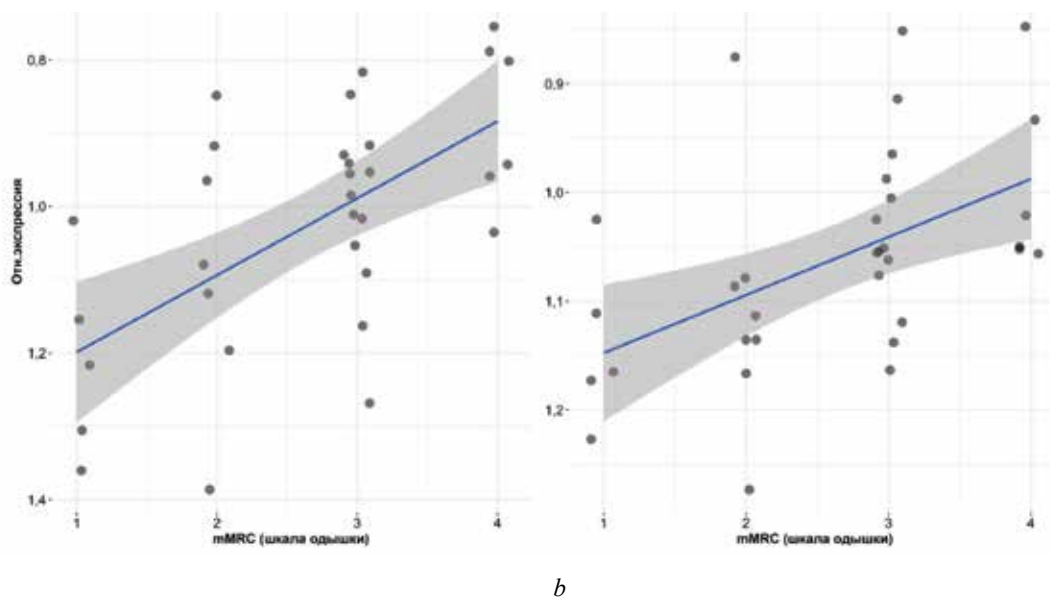


Рис. 2. Корреляция экспрессии генов со шкалой одышки mMRC: *a* – *TLR2* и *b* – *TLR6*

$\chi^2_{\text{Kruskal-Wallis}}(2) = 11,33, p = 3,46e-03, \hat{\epsilon}^2_{\text{ordinal}} = 0,15, CI_{95\%} [0,05, 1,00], n_{\text{obs}} = 79$

$\chi^2_{\text{Kruskal-Wallis}}(2) = 9,36, p = 9,28e-03, \hat{\epsilon}^2_{\text{ordinal}} = 0,12, CI_{95\%} [0,04, 1,00], n_{\text{obs}} = 80$

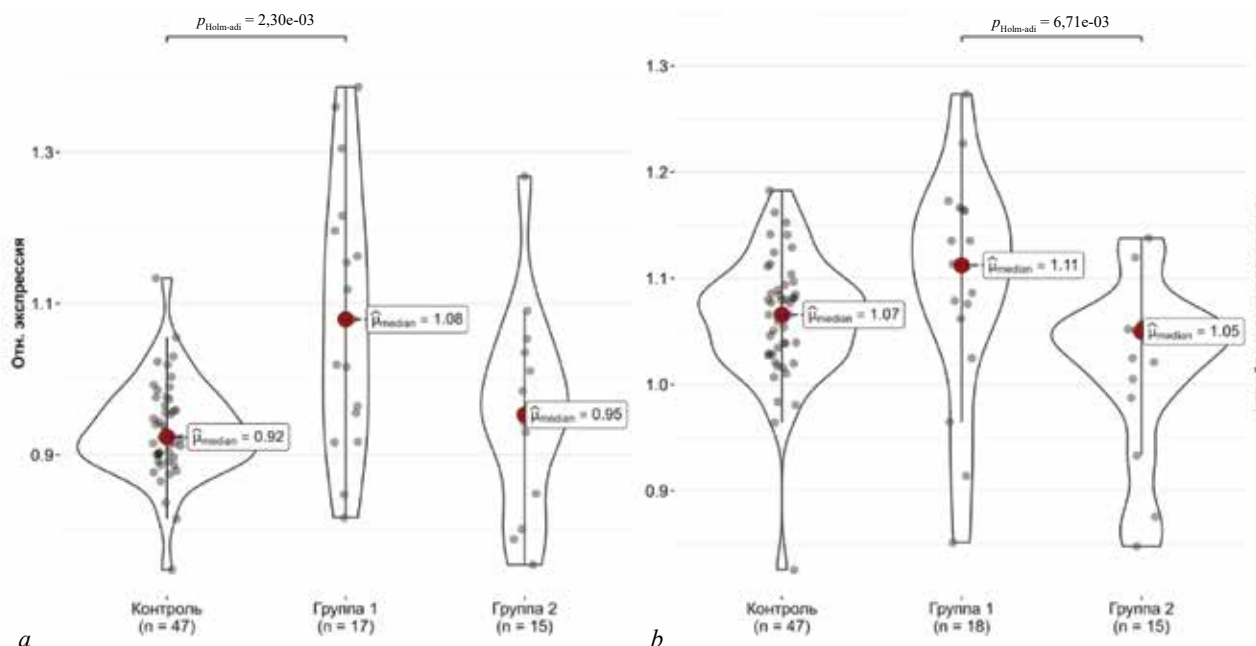


Рис. 3. Экспрессия генов в контрольной группе и подгруппах с легким и тяжелым течением заболевания по шкале тяжести (GOLD) [1]: *a* – *TLR2* и *b* – *TLR6*

ОБСУЖДЕНИЕ

Отсутствие статистически значимых связей аллелей и генотипов исследованных полиморфизмов не согласуется с полученными ранее данными об ассоциациях изученных аллелей с другими патологиями нижних дыхательных путей. Ранее нами выявлены ассоциации аллелей rs5743551-G

(*TLR1*) и rs4986790-G (*TLR4*) с риском возникновения нетоза [19], являющегося маркером степени воспалительного процесса, а также ассоциации аллеля rs4986790-G (*TLR4*) с риском развития туберкулеза [20]. Несмотря на то, что обострения ХОБЛ могут быть связаны с развитием бактериального воспаления в легких, ранее полученные нами данные об ассоциации аллеля rs5743551-G (*TLR1*)

с развитием острой бактериальной инфекции у пациентов с пневмонией [11] не подтвердились в настоящем исследовании, что, вероятно, обусловлено преобладанием в исследуемой группе небактериальных причин обострений. Это, по-видимому, связано с особенностями изучаемого заболевания: основным патогенетическим механизмом развития ХОБЛ является сочетание неблагоприятных сочетаний модифицируемых средовыми факторами (курение, экологическая обстановка), вклад которых несоизмеримо выше, по сравнению с генетическими. Также фактором обострений часто являются вирусные заболевания, иммунологические механизмы защиты от которых отличаются от бактериальной инфекции.

Полученные нами данные согласуются с ранее опубликованными, однако большинство исследований сосредоточено на изучении генов *TLR2* и *TLR4*. В работе S.E. Budulac и соавт. обнаружена ассоциация ОФВ1 с несколькими ОНП в гене *TLR2*, в то же время результаты для локусов rs5743708 и rs3804100 не достигли статистической значимости [7]. В другом исследовании проанализирован вклад аллеля rs5743836 (*TLR9*) в развитие дисфункции альвеолярных макрофагов и прогрессирование ХОБЛ [21].

Изучение связи полиморфных вариантов генов с уровнем экспрессии помогает установить не только роль генетических факторов в возникновении и развитии мультифакторных заболеваний, но и то, как полиморфный вариант влияет на функционирование гена. В нашем исследовании не обнаружено ассоциации ОНП в генах TLR с изменением уровня экспрессии, однако наблюдаемые тенденции к увеличению уровня экспрессии могут быть обусловлены иными факторами. Молекулярные паттерны TLR могут активироваться не только в ответ на патогены, но и в ответ на повреждение легочной ткани [22]. Поскольку развитие ХОБЛ, как правило, связано с длительным воздействием сигаретного дыма, то у них присутствует неинфекционное повреждение легочной ткани.

По данным литературы, при воздействии сигаретного дыма могут активироваться сигнальные каскады системы DAMPs и оксидативного стресса [23]. Оксидативный стресс, как и активация TLR, тесно связан с выработкой интерлейкинов [24, 25]. Увеличение уровня экспрессии *TLR2* и *TLR6* при низком уровне сатурации кислорода в крови и повышении стадии одышки могут быть связаны с активацией оксидативного стресса и выработкой интерлейкинов в ответ на повреждение ткани легких, формирующееся в процессе курения. Повышение уровня интерлейкинов также может способствовать снижению уровня экспрессии генов *TLR2* и *TLR6* при ХОБЛ, что требует дальнейшего изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе исследовалась связь полиморфных вариантов генов TLR с вероятностью возникновения и особенностями течения ХОБЛ. Для однонуклеотидных полиморфизмов rs5743551 (*TLR1*), rs5743708 (*TLR2*), rs3804100 (*TLR2*), rs4986790 (*TLR4*), rs5743810 (*TLR6*), rs3764880 (*TLR8*) не обнаружено статистически значимой ассоциации. Наблюдаемые тенденции повышения уровня экспрессии генов TLR могут быть связаны с возникающим в процессе течения ХОБЛ ремоделированием легочных тканей и активацией пути иммунного ответа молекулярными паттернами DAMPs.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD 2024. URL: <https://goldcopd.org/> (accessed June 19, 2024).
2. De Nardo D. Toll-like receptors: Activation, signalling and transcriptional modulation. *Cytokine*. 2015;74(2):18118–18119. DOI: 10.1016/j.cyt.2015.02.025.
3. Pons J., Saulea J., Regueiro V., Santos C., López M., Ferrer J. et al. Expression of Toll-like receptor 2 is up-regulated in monocytes from patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Res.* 2006;7(1):64. DOI: 10.1186/1465-9921-7-64.
4. Nadigel J., Préfontaine D., Baglole C.J., Maltais F., Bourbeau J., Eidelman D.H. et al. Cigarette smoke increases TLR4 and TLR9 expression and induces cytokine production from CD8+T cells in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Res.* 2011;12(1):149. DOI: 10.1186/1465-9921-12-149.
5. Cha S.-R., Jang J., Park S.-M., Ryu S.-M., Cho S.-J., Yang S.-R. Cigarette Smoke-Induced Respiratory Response: Insights into Cellular Processes and Biomarkers. *Antioxidants*. 2023;12(6):1210. DOI: 10.3390/antiox12061210.
6. Smith L.M., Weissenburger-Moser L.A., Heires A.J., Bailey K.L., Romberger D.J., LeVan T.D. Epistatic effect of TLR-1, -6 and -10 polymorphisms on organic dust-mediated cytokine response. *Genes Immun.* 2017;18(2):67–74. DOI: 10.1038/gene.2016.51.
7. Budulac S.E., Boezen H.M., Hiemstra P.S., Lapperre T.S., Vonk J.M., Timens W. et al. Toll-like receptor (TLR2 and TLR4) polymorphisms and chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One*. 2012;7(8):e43124. DOI: 10.1371/journal.pone.0043124.
8. Speletas M., Merentiti V., Kostikas K., Liadaki K., Minas M., Gourgoulisanis K. et al. Association of TLR4-T399I polymorphism with chronic obstructive pulmonary disease in smokers. *Clinical and Developmental Immunology*. 2009;2009:1–6. DOI: 10.1155/2009/260286.
9. Hoffjan S., Stemmler S., Parwez Q., Petrasch-Parwez E., Arinir U., Rohde G. et al. Evaluation of the toll-like receptor 6 Ser249Pro polymorphism in patients with asthma, atopic dermatitis and chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Med. Genet.* 2005;6:34. DOI: 10.1186/1471-2350-6-34.
10. Miller M.R. Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.* 2005;26(2):319–338. DOI: 10.1183/09031936.05.00034805.

11. Salamaikina S., Karnaushkina M., Korchagin V., Litvinova M., Mironov K., Akimkin V. TLRs gene polymorphisms associated with pneumonia before and during COVID-19 pandemic. *Diagnostics*. 2022;13(1):121. DOI: 10.3390/diagnostics13010121.
12. Pfaffl M.W., Tichopad A., Prgomet C., Neuvians T.P. Determination of stable housekeeping genes, differentially regulated target genes and sample integrity: BestKeeper – Excel-based tool using pair-wise correlations. *Biotechnology Letters*. 2004;26(6):509–515. DOI: 10.1023/B:BILE.0000019559.84305.47.
13. Саламайкина С.А., Корчагин В.И., Миронов К.О. Разработка мультиплексной ОТ-ПЦР в режиме реального времени для определения уровня экспрессии генов Толл-подобных рецепторов. *Молекулярная биология* (принята в печать). 2025;59(1):150–160.
14. González J.R., Armengol L., Solé X., Guinó E., Mercader J.M., Estivill X. et al. SNPAssoc: an R package to perform whole genome association studies. *Bioinformatics*. 2007;23(5):654–655. DOI: 10.1093/bioinformatics/btm025.
15. Aragon T.J., Fay M.P., Wollschlaeger D., Omidpanah A. Epi-tools: epidemiology tools. R package version 0.5-10.1. 2020.
16. Wickham H. Ggplot2: elegant graphics for data analysis. New York: Springer, 2009.
17. Patil I. Visualizations with statistical details: The “ggstatsplot” approach. *JOSS*. 2021;6:3167. DOI: 10.21105/joss.03167.
18. Milačić N., Milačić B., Dunjić O., Milojković M. Validity of CAT and MMRC – dyspnea score in evaluation of COPD severity. *AMM*. 2015;54(1):66–70. DOI: 10.5633/amm.2015.0111.
19. Karnaushkina M.A., Guryev A.S., Mironov K.O., Dunaeva E.A., Korchagin V.I., Bobkova O.Yu. et al. Associations of Toll-like receptor gene polymorphisms with NETosis activity as prognostic criteria for the severity of pneumonia. *Sovrem Tekhnologii Med*. 2021;13(3):47–53. DOI: 10.17691/stm2021.13.3.06.
20. Кулабухова Е.И., Миронов К.О., Дунаева Е.А., Киреев Д.Е., Наркевич А.Н., Зиминова В.Н. и др. Ассоциация полиморфизмов в генах Толл-подобных рецепторов и маннозо-связывающего лектина с риском развития туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2019;11(4):61–69. DOI: 10.22328/2077-9828-2019-11-4-61-69.
21. Berenson C.S., Kruzel R.L., Wrona C.T., Mammen M.J., Sethi S. Impaired Innate COPD alveolar macrophage responses and Toll-like receptor-9 polymorphisms. *PLoS One*. 2015;10(9):e0134209. DOI: 10.1371/journal.pone.0134209.
22. Chaudhuri N., Dower S.K., Whyte M.K.B., Sabroe I. Toll-like receptors and chronic lung disease. *Clinical Science*. 2005;109(2):125–133. DOI: 10.1042/CS20050044.
23. Кубышева Н.И., Соодаева С.К., Постникова Л.Б., Кузьмина Е.И., Контрощикова К.Н., Климанов И.А. Исследование показателей оксидативного стресса у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2020;29(6):708–715. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-6-708-715.
24. Амирова Т.О. Генетические механизмы эссенциальной эмфиземы легких. *Пульмонология*. 2022;32(4):608–615. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-608-615.
25. Sidletskaya K., Vitkina T., Denisenko Y. The role of Toll-like receptors 2 and 4 in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2020;15:1481–1493. DOI: 10.2147/COPD.S249131.

Информация об авторах

Саламайкина Светлана Андреевна – науч. сотрудник, лаборатория молекулярных методов изучения генетических полиморфизмов, Центральный НИИ эпидемиологии; аспирант, кафедра молекулярной и клеточной биологии, МФТИ, г. Долгопрудный, salamaykina@cmd.su, <https://orcid.org/0000-0002-2517-5048>

Корчагин Виталий Иванович – канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория молекулярных методов изучения генетических полиморфизмов, Центральный НИИ эпидемиологии, г. Москва, Korchagin@cmd.su, <https://orcid.org/0000-0003-2264-6294>

Миронов Константин Олегович – д-р мед. наук, зав. лабораторией молекулярных методов изучения генетических полиморфизмов, Центральный НИИ эпидемиологии, г. Москва, mironov@cmd.su, <https://orcid.org/0000-0001-8207-9215>

Карнаушкина Мария Александровна – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С. Моисеева, РУДН им. Патриса Лумумбы, г. Москва, kar3745@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8791-2920>

(✉) Саламайкина Светлана Андреевна, salamaykina@cmd.su

Поступила в редакцию 24.06.2024;
одобрена после рецензирования 29.07.2024;
принята к публикации 12.09.2024

УДК 616.12-005.4:611.018.26:611.018.4
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-86-95>

Остеогенный потенциал мезенхимальных стволовых клеток эпикардальной жировой ткани у пациентов с ишемической болезнью сердца

Учасова Е.Г.¹, Дылева Ю.А.¹, Слесарева Т.А.^{1,2}, Белик Е.В.¹,
Понасенко А.В.¹, Великанова Е.А.¹, Матвеева В.Г.¹, Двадцатов И.В.¹,
Тарасова О.Л.², Груздева О.В.^{1,2}

¹ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (НИИ КПССЗ)

Россия, 650002, г. Кемерово, бульвар имени академика Л.С. Барбараша, 6

² Кемеровский государственный медицинский университет (КемГМУ)

Россия, 650000, г. Кемерово, Ворошилова, 22а

РЕЗЮМЕ

Цель. На основе получения профиля генов – маркеров остеогенеза – оценить остеогенный потенциал мезенхимальных стволовых клеток (МСК) эпикардальной жировой ткани (ЭЖТ) у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца.

Материалы и методы. В МСК ЭЖТ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени определяли уровни экспрессии генов *RUNX2* (ген, кодирующий транскрипционный фактор RUNX), *BGLAP* (ген, кодирующий остеокальцин OCN), *SPP1* (ген, кодирующий остеоопонтин OPN), *SP7* (ген, кодирующий Osterix). С помощью иммунофлуоресцентного окрашивания в супернатанте культивируемых МСК определяли количество белка RUNX2, OCN, OPN и Osterix.

Результаты. Установлено, что экспрессия RUNX2 в клетках, культивированных в среде с остеоиндукторами, была в 1,88 раза выше, чем в недифференцированных МСК ($p = 0,012$). Уровень белка RUNX также был выше в дифференцированной культуре клеток ($p < 0,05$). Аналогичные результаты были получены в отношении уровня экспрессии мРНК *SPP1* ($p = 0,012$). Экспрессия *BGLAP* не отличалась в дифференцированных и недифференцированных культурах МСК так же, как уровень экспрессии гена *SP7* в клетках с остеобластной средой и без нее. Стоит отметить, что методом иммунофлуоресцентной окраски нами не выявлено различий в экспрессии Osterix и OCN между культурами дифференцированных и недифференцированных клеток.

Заключение. МСК ЭЖТ имеют остеогенный потенциал, что проявилось экспрессией генов остеогенеза как дифференцированных, так и недифференцированных МСК. Увеличение уровня экспрессии мРНК *SPP1* и *RUNX2* на 15-е сут культивирования с остеобластной средой свидетельствует о том, что изучаемые нами клетки являются преостеобластами и находятся на стадии синтеза внеклеточного матрикса.

Ключевые слова: мезенхимальные стволовые клетки, жировая ткань, ишемическая болезнь сердца, гены остеогенеза, кальцификация

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2022-0002 (период выполнения 2022–2026 гг.) «Разработка инновационных моделей управления риском развития болезней системы кровообращения с учетом коморбидности на основе изучения фундаменталь-

ных, клинических, эпидемиологических механизмов и организационных технологий медицинской помощи в условиях промышленного региона Сибири».

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие на использование биологического материала в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ (протокол № 12 от 20.03.2023).

Для цитирования: Учасова Е.Г., Дылева Ю.А., Слесарева Т.А., Белик Е.В., Понасенко А.В., Великанова Е.А., Матвеева В.Г., Двадцатов И.В., Тарасова О.Л., Груздева О.В. Остеогенный потенциал мезенхимальных стволовых клеток эпикардальной жировой ткани у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(1):86–95. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-86-95>.

Osteogenic potential of mesenchymal stem cells of epicardial adipose tissue in patients with coronary heart disease

Uchasova E.G.¹, Dyleva Yu.A.¹, Slesareva T.A.^{1,2}, Belik E.V.¹,
Ponassenko A.V.¹, Velikanova E.A.¹, Matveeva V.G.¹, Dvadtsatov I.V.¹,
Tarasova O.L.², Gruzdeva O. V.^{1,2}

¹ Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases Federal State Budgetary Institution 6, Blvd. named after academician L.S. Barbarasha, Kemerovo, 650000, Russian Federation

² Kemerovo State Medical University
22a, Voroshilov Str., Kemerovo, 650000, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To assess the osteogenic potential of mesenchymal stem cells (MSCs) of epicardial adipose tissue (EAT) in patients with stable coronary heart disease based on obtaining gene profiles (osteogenesis markers).

Materials and methods. In EAT MSCs, the expression levels of the *RUNX2* (RUNX transcription factor encoding gene), *BGLAP* (osteocalcin encoding gene), *SPP1* (osteopontin encoding gene), *SP7* (Osterix encoding gene) genes were determined using real-time polymerase chain reaction (PCR). Using immunofluorescence staining, the amount of RUNX2, osteocalcin, osteopontin, and Osterix proteins was determined in the supernatant of cultured MSCs.

Results. It was found that the expression of *RUNX2* in cells cultured in a medium with osteoinducers was 1.88 times higher than in undifferentiated MSCs ($p = 0.012$). The level of *RUNX2* protein was also higher in a differentiated cell culture ($p < 0.05$). Similar results were obtained regarding the level of *SPP1* mRNA expression ($p = 0.012$). *BGLAP* expression did not differ between differentiated and undifferentiated MSC cultures. The level of *SP7* gene expression did not differ in cells either with or without an osteoblastic medium. It is worth noting that using immunofluorescence staining, there were no differences detected in the expression of Osterix and OCN between cultures of differentiated and undifferentiated cells.

Conclusion. It was found that EAT MSCs have osteogenic potential, which was manifested by the expression of osteogenesis genes in both differentiated and undifferentiated MSCs. The increase in the expression level of *SPP1* and *RUNX2* mRNA on the 15th day of cultivation with osteoblastic medium indicates that the studied cells are preosteoblasts and are at the stage of extracellular matrix synthesis.

Keywords: mesenchymal stem cells, adipose tissue, coronary heart disease, osteogenesis genes, calcification

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

Source of financing. The study was carried out within the framework of the No. 0419-2022-0002 Development of Innovative Models for Managing the Risk of Developing Diseases of the Circulatory System with regard to Comorbidity Based on the Study of Fundamental, Clinical, Epidemiological Mechanisms and Organizational Technologies of Medical Care in the Industrial Region of Siberia fundamental subject (implementation period 2022–2026) of the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases.

Conformity with the principles of ethics. All patients signed an informed consent for the use of biological material in a scientific study. This study was approved by the local ethics committee of the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (protocol No. 12 of March 20.03.2023).

For citation: Uchasova E.G., Dyleva Yu.A., Slesareva T.A., Belik E.V., Ponasenko A.V., Velikanova E.A., Matveeva V.G., Dvadtsov I.V., Tarasova O.L., Gruzdeva O.V. Osteogenic potential of mesenchymal stem cells of epicardial adipose tissue in patients with coronary heart disease. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(1):86–95. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-86-95>.

ВВЕДЕНИЕ

Атеросклероз и связанная с ним патология – ишемическая болезнь сердца (ИБС), цереброваскулярные заболевания занимают первое место среди причин смерти в экономически развитых странах, несмотря на огромные успехи, достигнутые в их лечении. Одной из распространенных патологий, сопровождающих ИБС, является кальцификация коронарных артерий [1]. Несмотря на то, что сосудистая кальцификация была описана как форма внескелетного окостенения более 100 лет назад, на сегодняшний день доказано, что процесс кальцификации представляет собой строго регулируемый процесс. Его стадии развития аналогичны костному морфогенезу, включая экспрессию основных проosteогенных факторов, таких как остеокальцин, остеопротегерин, остеоопонтин и других маркеров [2]. Точные механизмы патогенеза кальцификации коронарных артерий до сих пор не ясны.

Долгое время считалось, что как минимум четыре типа клеток могут приводить к кальцификации сосудов: 1) перициты в микрососудах; 2) перицитоподобные кальцинирующие сосудистые клетки в интимае аорты; 3) гладкомышечные клетки в меди; 4) миофибробласты в адвентиции. Наряду с резидентными клетками циркулирующие клетки, в том числе и МСК костного мозга, способны мигрировать в стенку сосуда и вносить свой вклад в кальцификацию [3, 4]. Однако источником мезенхимальных стволовых клеток (МСК) может быть и жировая ткань (ЖТ), окружающая сердце и сосуды [5]. Предполагается, что основная функция МСК ЖТ заключается в регенерации поврежденных участков окружаемого органа, выработке биологически активных веществ, антиапоптотических, ростовых и иммуномодулирующих факторов. В то же время, являясь мультипотентными клетками, МСК ЖТ обладают свойством дифференцироваться в остеонхондро- и адипогенные линии [6]. Количество информации о функции МСК ЖТ, окружающей сердце и сосуды, ограничено. Имеющиеся публикации

на эту тему свидетельствуют, что ЖТ, окружающая сердце и сосуды, является источником МСК, склонных к дифференцировке в различные типы клеток [7, 8]. Также известно, что паракринная активность МСК ЖТ, заключающаяся в продукции факторов роста и цитокинов, оказывает влияние на индуцирование ангиогенеза и повышение выживаемости кардиомиоцитов [5].

Способность МСК ЖТ дифференцироваться в остеобласты, секретирующие соли кальция во внеклеточное пространство, может являться звеном в патогенезе кальцификации сосудистой стенки. В настоящее время роль МСК ЖТ в формировании кальцификации сосуда мало изучена. Однако это направление представляется весьма перспективным с фундаментальной и клинической точки зрения, так как МСК могут быть не только одними из ключевых участников развития патологической кальцификации, но и выступать в качестве терапевтической мишени по средствам регуляции остеобластного потенциала. Имеющиеся публикации содержат противоречивые сведения о способности МСК ЖТ к остеогенезу. Так, А.Б. Малашичева и соавт. при сравнении МСК подкожно-жировой клетчатки здоровых доноров и пациентов с кальцификацией аортального клапана выявили низкий остеогенный потенциал последних [9]. В то же время имеются свидетельства о том, что способность МСК ЖТ к остеогенной дифференцировке зависит от локализации ткани [10].

Цель данного исследования – оценить остеогенный потенциал МСК эпикардальной жировой ткани по уровню экспрессии генов остеобластной дифференцировки и их белков у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 5 пациентов с ИБС в возрасте до 75 лет (подписавших добровольное информированное согласие на участие). Все пациенты

имели показания для проведения открытого вмешательства на сердце – прямой реваскуляризации миокарда методом коронарного шунтирования (КШ). В исследование не включали пациентов старше 75 лет с наличием клинически значимых сопутствующих патологий (сахарного диабета 1-го и 2-го типа, инфаркта миокарда (ИМ), анемии, почечной и печеночной недостаточности, онкологических и инфекционно-воспалительных заболеваний в период обострения, аутоиммунных заболеваний). Стволовые клетки эпикардальной жировой ткани (ЭЖТ) выделяли из биоптатов ЖТ эпикардальной локализации (массой 3–5 г).

Источник ЭЖТ – правые отделы сердца, зоны ее наибольшего присутствия (правое предсердие и правый желудочек). Полученные образцы ЭЖТ тщательно промывали стерильным фосфатно-солевым буфером (PBS) (Gibco, Китай) для очистки их поверхности от эритроцитов, тромбов и местных анестетиков. Затем ЭЖТ разрезали на маленькие кусочки неправильной формы (1–3 мм²) ножницами, средний вес кусочков ЭЖТ – около 4 г. И помещали в 20 мл PBS с добавлением пенициллина (600 ЕД/мл) (Gibco, США) и стрептомицина (300 мг/мл, Gibco, США) в пробирку объемом 50 мл на 5–10 мин при комнатной температуре для удаления остатков соединительной ткани и (или) дермы, кровеносных сосудов. Затем маленькие кусочки жировой ткани были пипетированы в культуральные флаконы (Biologix, Германия) объемом 25 см². Клетки инкубировали в CO₂-инкубаторе (5% CO₂, 95% воздуха, 37 °C), в среде, поддерживающей рост МСК (MesenCult Proliferation Kit, STEMCELL Technologies, Канада) с добавлением 100 Ед/мл пенициллина и 100 Ед/мл стрептомицина (Gibco, США). Когда первичные клетки достигали 80–90% конfluence, их обрабатывали 0,25%-м раствором трипсина (Трипсин, ПанЭко, Россия) и переносили в культуральные флаконы объемом 75 см² (Biologix, Германия), далее культивировали до 80–90% слияния клеток.

ИММУНОФЕНОТИПИРОВАНИЕ КЛЕТОК (ПРОТОЧНАЯ ЦИТОМЕТРИЯ)

Для подтверждения того, что полученная культура клеток является мезенхимальными столовыми клетками, был определен их фенотип. В работе использовали комбинацию конъюгированных моноклональных антител: CD90 FITC (BC, IM1839U), CD 34 APC (BC, PNIM2472U), CD73 APCcy7 (Biolegend, 344022), CD 105 PE (Biolegend, 323206). Фенотип CD34-, CD73+, CD 90+, CD 105+ расценивался как соответствующий МСК ЖТ, согласно определению Международного общества по клеточной терапии

(ISCT). Результаты представлены в виде процентного выражения количества клеток, имеющих соответствующий антиген.

Стратегия гейтирования включала в себя удаление дуплетов на гистограмме FSC-H/FSC-A с дальнейшим выделением исследуемой популяции по FSC/SSC. По уровню экспрессии рецепторов CD90 и CD73 выделяли основную популяцию клеток: CD90+CD73+ (79,47%). Далее эта популяция была исследована на присутствие мембранных антигенов CD105 и CD34. CD 105 и CD 90 присутствовал на 79,71 %, при этом один антигенный маркер CD105 был на 17,54 % клеток, в то время как CD34 был только на 3,76% клеток. Таким образом, фенотип культуры клеток, полученной из ЭЖТ, был CD73+CD 90+CD105+CD34-/+.

ОСТЕОГЕННАЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВКА МСК ЭПИКАРДИАЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ

Для проведения остеогенной дифференцировки брали клетки 3-го пассажа из ЭЖТ на два флакона Т-75. На подготовительном этапе разводили фибронектин человека (ПанЭко, Россия) до концентрации 20 мкг/мл в однократном PBS и вносили его в 6-луночный планшет (для выделения РНК) и 8-луночную камеру Ibidi (Германия), чтобы белок покрыл культуральный пластик. Далее убирали фибронектин и промывали лунки PBS (Gibco, Китай), добавляли клетки в соответствующем объеме. Для запуска остеогенной дифференцировки клеток использовали набор MesenCult™ Osteogenic Differentiation Kit (Human, STEMCELL Technologies, Канада). Дифференцировка клеток проходила в течение 15 сут. Смену остеогенной среды проводили каждые 2–3 сут. В качестве контроля в экспериментах использовали клетки, в которых не была запущена остеогенная дифференцировка.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОСТЕОГЕННОГО ПОТЕНЦИАЛА МСК ЖТ ПО УРОВНЮ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ МЕТОДОМ ПЦР

Экстракцию тотальной рибонуклеиновой кислоты (РНК) из МСК (скрининговая панель генов остеогенной дифференцировки (количественная полимеразная цепная реакция (ПЦР)) после обратной транскрипции *RUNX2* (кодирует одноименный транскрипционный фактор), *SP7* (кодирует транскрипционный фактор Osterix), *BGLAP* (кодирует остеокальцин), *SPPI* (кодирует остеопонтин) проводили на 15-е сут остеогенной. Для этого из 6-луночного планшета забирали среду, промывали каждую лунку планшета 1 мл однократного PBS, добавляли

в каждую лунку 1 мл тризола на 5 мин и соскребали лизат МСК скребком. Итого три лунки для остеогенно дифференцированных МСК и две лунки для недифференцированных МСК.

Для выделения РНК образцы помещали в охлажденный тризол («Реагент Extract RNA», Евроген, Россия) на 5 мин. Далее проводили выделение РНК методом гуанидин-тиоцианат-хлороформной экстракции с использованием тризола («Реагент Extract RNA», Евроген, Россия) согласно инструкции производителя. Количество и чистота выделенной РНК определяли на спектрофотометре NanoDrop 2000 (Thermo Scientific, США), а ее качество – на флуориметре Qubit 4 (Invitrogen, США) путем оценки индекса RIQ (RNA Integrity and Quality) с использованием набора реагентов Qubit RNA Integrity Assay Kit (Invitrogen, США). Набор ОТ M-MuLV-RH (Biolabmix, Россия) использовали для проведения обратной транскрипции и синтеза комплементарной ДНК (кДНК) на ос-

нове выделенной РНК. Количество синтезированной кДНК определяли на спектрофотометре NanoDrop 2000 (ThermoScientific, США). Все образцы разводились в воде, свободной от РНКаз и ДНКаз («Стерильная вода, обработанная диэтилпиокарбонатом (DEPC, ДЭПК), без РНКаз и ДНКаз», Биолабмикс, Россия), до объема 1,5 мл с содержанием кДНК 20 нг/мл.

Результаты анализа представлены в виде относительной величины экспрессии, для расчета которой использовали метод ΔC_t (вариант метода Ливака – Шмиттгена), основанный на определении разницы между значениями C_t референсных генов и целевых значений C_t для каждого образца. Нормирование результатов ПЦР проводилось относительно среднего геометрического значения C_t трех референсных генов: *ACTB* (β -актин), *GAPDH* (глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа), *B2M* (бета-2-микроглобулин) (таблица).

Таблица

Праймеры, используемые для оценки экспрессии генов остеогенной дифференцировки		
Название гена	Праймер	
	Прямой (Forward)	Обратный (Reverse)
Гены, использованные для нормализации при расчетах уровня экспрессии		
<i>GAPDH</i>	AGCCACATCGCTCAGACAC	GCCCAATACGACCAAAATCC
<i>B2M</i>	TCCATCCGACATTGAAGTTG	CGGCAGGCATACTCATCTT
<i>ACTB</i>	CATCGAGCACGGCATCGTCA	TAGCACAGCCTGGACAGCAAC
Гены интереса		
<i>RUNX2</i>	AGATGGACCTCGGGAACCCA	TGAGGCGGGACACCTACTCT
<i>SP7</i>	TGCTTGAGGAGGAAGTTCAC	AGGTCACTGCCCACAGAGTA
<i>BGLAP</i>	TCACACTCCTCGCCCTATTG	TAGCGCCTGGGTCTCTTCAC
<i>SPP1</i>	CATCACCTGTGCCATACCAGTT	TTGGAAGGGTCTGTGGGGCTA

ИММУНОФЛУОРЕСЦЕНТНОЕ ОКРАШИВАНИЕ МСК ЖТ И ОСТЕОБЛАСТОВ

Для проведения иммунофлуоресцентного окрашивания в качестве первичных антител были выбраны кроличьи и мышьиные антитела: RUNX2, остеопонтин, остеокальцин, Osterix (Abcam, Великобритания). Окрашивали клетки синим флуоресцентным красителем для нуклеиновых кислот (DAPI) (разведение 1 : 100), детекцию результатов исследования проводили на конфокальном микроскопе. Анализ интенсивности флуоресценции проводили с помощью программы ImageJ. Анализировали по 10 полей зрения с каждого образца. Результаты анализа представлены в виде условных единиц интенсивности флуоресценции.

Статистическая обработка данных и графическое представление результатов проводились с ис-

пользованием стандартного пакета статистических методов программы IBM SPSS Statistics 27. Данные представлены в виде медианы (*Me*), 25%-го и 75%-го процентилей [25%; 75%]. Для оценки различий количественных признаков при сравнении двух независимых групп с отличным от нормального распределения был использован непараметрический *U*-тест Манна – Уитни. Критический уровень значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка иммунофенотипа клеточной культуры ЭЖТ

Получено, что в ЭЖТ пациента с ИБС на 79,71% клеток присутствовали CD105 и CD90, при этом один поверхностный маркер CD105 был на 17,54% клеток (рис. 1). Антигенные маркеры CD73 и CD90 присутствовали на 79,47% клеток, CD73 – на поверхности

18,26%, в то время как CD34 был только на 3,76% клеток. Таким образом, фенотип основной культуры клеток, полученной из ЭЖТ, был CD34-/-, CD73+, CD90+, CD105+, что соответствует одному из критериев МСК ЖТ [11]. Кроме основной популяции

клеток в культуре ЭЖТ присутствовали две минорные популяции: 1. CD90+,CD34+,CD73+,CD105 – предположительно эндотелиальная популяция, 2. CD 90+CD105-CD34-CD73 – самая немногочисленная популяция клеток.

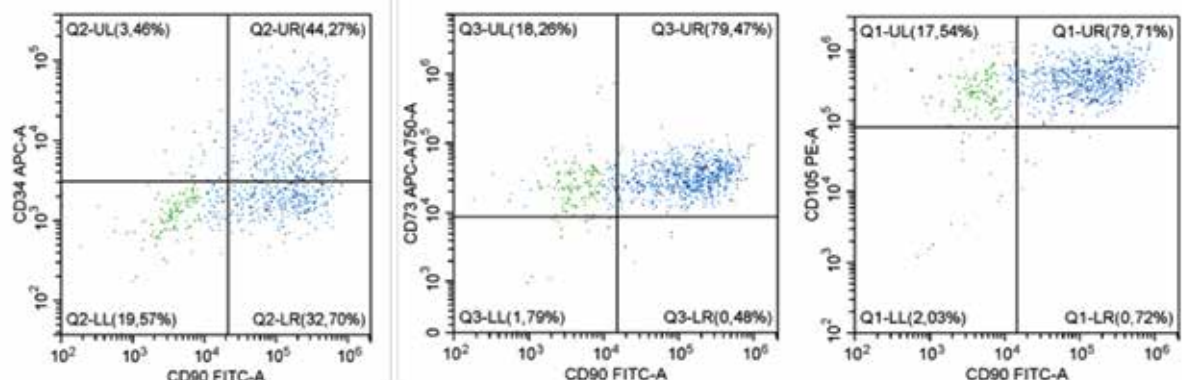


Рис. 1. Проточная цитометрия клеток, полученных из эпикардиальной жировой ткани пациента с ишемической болезнью сердца: синим цветом на рисунке обозначается самая большая популяция клеток по иммунофенотипу принадлежит к МСК, зеленый и розовый цвет – минорные популяции клеток

Экспрессия генов остеобластной дифференцировки

Изучение активации транскрипции генов, участвующих в остеогенной индукции, проводили на 15-е сут культивирования, так как в этот срок МСК приобретают специфические свойства преостеобластов и активно синтезируют белки костного матрикса. При проведении ПЦР в реальном времени было установлено, что экспрессия ключевого остеогенного фактора – гена *RUNX2* в клетках, культивированных в среде с остеоиндукторами была в 1,88 раза выше, чем в недифференцированных МСК (рис. 2).

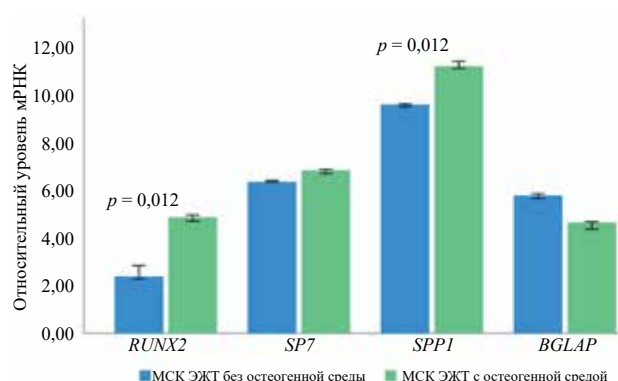


Рис. 2. Уровни экспрессии остеогенных генов в дифференцированных и недифференцированных мезенхимальных стволовых клетках эпикардиальной жировой ткани пациентов с ишемической болезнью сердца на 15-е сут культивирования

Аналогичные результаты были получены в отношении уровня экспрессии мРНК *SPPI* (OPN, остеопонтин), который так же, как и *RUNX2*, экспрессируется на ранних этапах дифференцировки мезенхимальных клеток в остеобласты. Так, экспрессия гена *SPPI* была в 1,35 раза выше в МСК, культивированных в присутствии остеогенной среды, чем в контроле.

Экспрессия *BGLAP*, кодирующего остеокальцин (OCN), ответственного за образование зрелого остеобласта, не отличалась в дифференцированных и недифференцированных культурах МСК. Экспрессия гена *SP7* (Osterix), ответственного за дифференцировку клеток в зрелые остеобласты и, наконец, в остециты во время формирования кости, также не отличалась как в клетках с остеобластной средой и без нее.

Иммунофлуоресцентная окраска

На основе результатов окраски специфическими антителами был проведен анализ влияния направленной остеогенной дифференцировки на культуру МСК ЭЖТ. Показано, что в культуре МСК ЭЖТ, полученной на 15-е сут после инкубации с остеобластной средой, по сравнению с контрольными МСК наблюдалось значимое ($p < 0,05$) увеличение половины изученных маркеров (рис. 3, 4). Так, ключевой регулятор и маркер остеогенной дифференцировки *RUNX2* был в 1,6 раза выше в индуцированных остеогенной средой МСК, чем в интактных (контрольных) культурах клеток. Другой маркер ранней остео-

генной дифференцировки OPN также был повышен на 1,6 раза в дифференцированных МСК. Стоит отметить, что методом иммунофлуоресцентной окра-

ски нами не выявлено различий в экспрессии Osterix и OCN между культурами дифференцированных и недифференцированных клеток (см. рис. 3, 4).

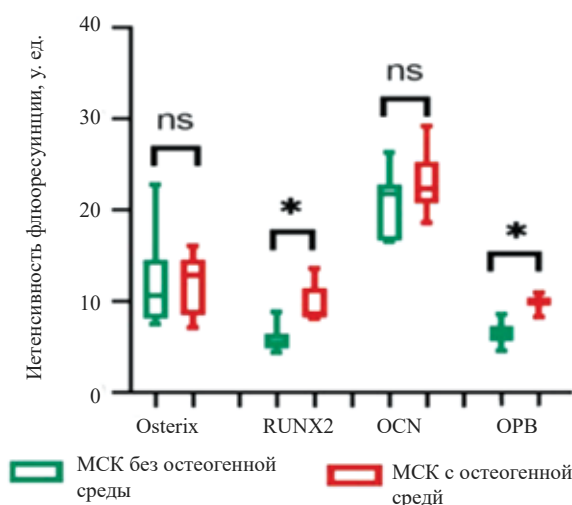


Рис. 3. Количественный анализ маркеров остеогенной дифференцировки МСК ЭЖТ в 3-м пассаже (на 15-е сут) методом иммунофлуоресцентной окраски

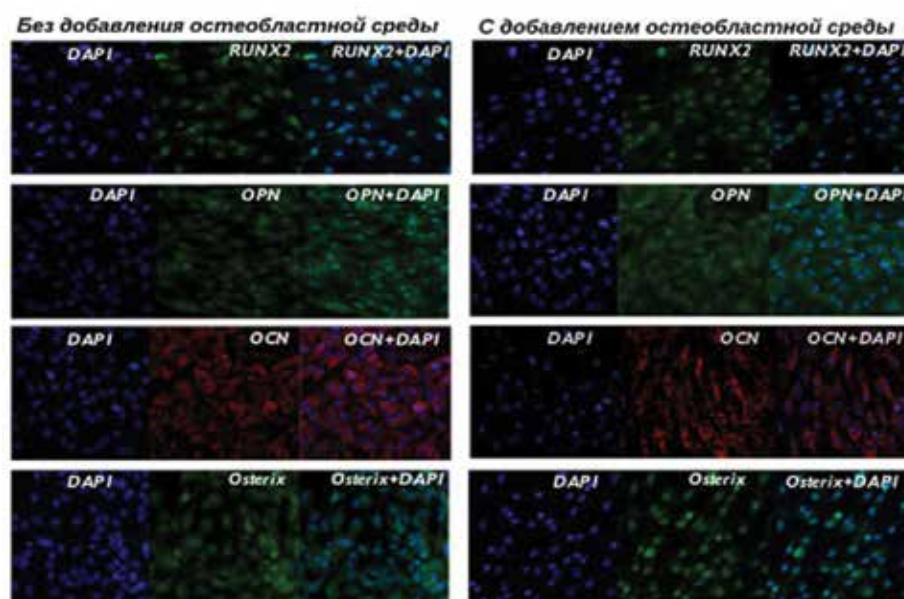


Рис. 4. Иммунофлуоресцентное окрашивание изучаемых маркеров остеобластной дифференцировки: DAPI – ядерный краситель (4,6-диамино-2-фенилиндол), OCN – остеокальцин, OPN – остеопоинтин

ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение остеокардиоваскулярного континуума является относительно новым и перспективным направлением современных научных исследований. В настоящее время показано, что при сосудистой кальцификации в клетках активируются различные сигнальные пути, характерные для формирования и репарации костей. Не так давно G. Fadini и соавт. показали, что клетки, полученные из костного мозга, могут иммигрировать из кровообращения в сосуды, трансформироваться в остеогенные клетки, а затем способствовать развитию сосудистой кальцификации [12]. Обладая потенциалом остеогенной

дифференцировки и рекрутирования поврежденных сосудов, МСК играют решающую роль в «теории циркулирующих кальцифицирующих клеток»; другими словами, они могут действовать как источник остеобластоподобных клеток. На данный момент роль МСК в процессе сосудистой кальцификации все еще остается неясной и противоречивой. Вопрос о том, способствуют ли МСК развитию сосудистой кальцификации или ингибируют его, еще предстоит определить.

В нашем исследовании мы изучали активацию генов транскрипции, участвующих в остеогенной индукции на 15-е сут культивирования МСК ЭЖТ, так как известно, что в этот срок мультипотентные

клетки приобретают специфические свойства преостеобластов и активно начинают синтезировать белки костного матрикса [13, 14].

Известно, что созревание и функция остеобластов напрямую связаны с экспрессией двух основных факторов транскрипции остеогенеза: *RUNX2* и транскрипционного фактора *SP7* (Osterix). Фактор транскрипции *RUNX2* является важным регулятором образования костей и остеогенной дифференцировки МСК; инициирует дифференцировку МСК в преостеобласты и подавляет адипо- и хондрогенную дифференцировку [15]. Во время дифференцировки остеобластов экспрессия *RUNX2* повышается в преостеобластах, достигает максимального уровня в прогениторных клетках и снижается в зрелых остеобластах [16]. *RUNX2* активирует экспрессию связанных с кальцификацией белков, таких как остеопонтин, костный сиалопротеин II и остеокальцин, таким образом индуцируется синтез внеклеточного костного матрикса и минерализация.

По данным литературы, *RUNX2* незначительно экспрессируется в недифференцированных МСК и повышается во время пролиферации преостеобластов, что соответствует 7-м сут культивирования в остеогенной среде, далее его уровень поддерживается на относительно низком уровне на протяжении всего периода дифференцировки остеобласта. Анализ RT-PCR показал, что экспрессия гена *RUNX2* повышается после 7-х сут культивирования и достигает пиковых значений на 21-е сут [17]. В нашей работе показано, что уровень мРНК *RUNX2* в клетках, культивированных в остеогенной среде, был на 66% выше, чем в недифференцированных МСК. По результатам иммунофлуоресцентного исследования также отмечено, что белок *RUNX2* был выше в дифференцированной культуре клеток.

Вторым по значимости фактором после *RUNX2*, индуцирующим дифференцировку остеобластов и синтез костно-специфических белков, является Osterix [18]. Оба этих фактора регулируют каскад активации генов, кодирующих костно-специфические белки, формирующие костную ткань. [19]. Экспрессия *SP7* необходима для осуществления дифференцировки преостеобластов в зрелые и функциональные остеобласты. Но одно из самых важных функций данного белка то, что он ингибирует дифференцировку хондроцитов в *RUNX2*-экспрессирующих остеобластах-предшественниках [20]. В нашей работе уровень экспрессии гена *SP7* не отличался у дифференцированных и недифференцированных МСК. Также при выполнении иммунофлуоресцентного окрашивания данного маркера остеогенеза не получено достоверной разницы между Osterix в культу-

рах дифференцированных и недифференцированных клеток. При этом уровень экспрессии мРНК *SP7* и белка Osterix был на достаточно высоком уровне в МСК, инкубированных как с остеобластной средой, так и без нее. Возможно, отсутствие достоверной разницы между дифференцированными и недифференцированными МСК может быть вследствие того, что по литературным данным увеличение экспрессии гена *SP7* отмечается в более поздние сроки, примерно на 16–21-е сут формирования остеобласта (фаза синтеза внеклеточного матрикса) [21].

Остеопонтин, один из основных неколлагеновых белков, играет важную роль в ремоделировании кости. OPN не только опосредует раннюю дифференцировку остеобластов, но и активирует функцию резорбции остеокластов. Высокий уровень экспрессии гена *SPPI*, кодирующего синтез OPN, свидетельствует об активном процессе формирования костного внеклеточного матрикса, так как OPN является основным неколлагеновым белком кости. Максимальная активность OPN соответствует стадии минерализации в процессе остеогенеза [22]. Результаты нашего исследования согласуются с имеющимися данными о том, что пик экспрессии *SPPI* во время дифференцировки остеобластов достигается дважды: во время пролиферации и минерализации, что соответствует 3-м и 14-м сут дифференцировки. С помощью конфокальной микроскопии на 15-е сут остеобластной дифференцировки мы также обнаружили, что уровень OPN был выше в дифференцированных клетках. Кроме того, генная экспрессия *SPPI* и уровень OPN, полученный по результатам иммунофлуоресцентного исследования, были выше других изучаемых остеогенных маркеров. Эти данные могут свидетельствовать о том, что процесс остеогенеза в культурах клеток находится в начальной стадии синтеза внеклеточного матрикса.

Следующим этапом была оценена экспрессия гена *BGLAP*, кодирующего OCN. Его уровень был ниже других изученных маркеров, что согласуется с данными литературы. OCN выполняет механическую функцию в костном матриксе благодаря своей способности прочно связывать гидроксипатит и образовывать комплекс с коллагеном через матриксный белок остеопонтин [23]. OCN используется в качестве позднего маркера костеобразования, так как экспрессируется на поздних этапах минерализации внеклеточного матрикса зрелыми остеобластами, что соответствует 16–21-м сут дифференцировки. Вероятно, это объясняет тот факт, что мы в своем исследовании не наблюдали увеличение уровня гена *BGLAP* и белка OCN в культурах дифференцированных МСК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

МСК ЭЖТ имеет остеогенный потенциал, что проявляется экспрессией генов остеогенной дифференцировки как в культурах дифференцированных, так и недифференцированных МСК. Эти данные могут быть основой для дальнейшего изучения МСК ЭЖТ с позиции их роли в формировании сосудистой кальцификации у пациентов с ИБС. Высокий уровень экспрессии *SPPI* и относительно низкие уровни *RUNX2* и *BGLAP* в дифференцированных культурах могут свидетельствовать о том, что на 15-е сут инкубации МСК ЭЖТ являются преостеобластами и находятся на начальной стадии синтеза внеклеточного матрикса.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Майоров Г.Б., Курбанов С.К., Власова Э.Е., Галютдинов Д.М., Васильев В.П., Ширяев А.А. и др. Проблема кальциноза при коронарной болезни сердца: вопросы диагностики, прогноза и выбора лечения. *Кардиологический вестник*. 2018;13(4):4–10. DOI: 10.17116/Cardiobulletin2018130414.
2. Костина Д.А., Успенский В.Е., Семенова Д.С. Молекулярные механизмы сосудистой кальцификации. *Трансляционная медицина*. 2020;7(1):6–21. DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-1-6-21.
3. Xie C., Ouyang L., Chen J., Zhang H., Luo P., Wang J. et al. The emerging role of mesenchymal stem cells in vascular calcification. *Stem Cells International*. 2019;2875189. DOI: 10.1155/2019/2875189.
4. Leszczynska A., Murphy J.M. Vascular calcification: Is it rather a stem/progenitor cells driven phenomenon? *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2018;6:10. DOI: 10.3389/fbioe.2018.00010.
5. Krawczenko A., Klimczak A. Adipose tissue-derived mesenchymal stem/stromal cells and their contribution to angiogenic processes in tissue regeneration. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(5):2425. DOI: 10.3390/ijms23052425.
6. Нимирицкий П., Сагарадзе Г.Д., Ефименко А.Ю. Ниша стволовой клетки. *Цитология*. 2018;60(8):575–586. DOI: 10.31116/tsitol.2018.08.01.
7. Ozkaynak B., Şahin I., Ozenc E., Subasi C., Oran D.S., Totoz T. et al. Mesenchymal stem cells derived from epicardial adipose tissue reverse cardiac remodeling in a rabbit model of myocardial infarction. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2021;25(12):4372–4384. DOI: 10.26355/eur-rev_202106_26147.
8. Lambert C., Arderiu G., Bejar M.T. et al. Stem cells from human cardiac adipose tissue depots show different gene expression and functional capacities. *Stem Cell Research & Therapy*. 2019;10(1):361. DOI: 10.1186/s13287-019-1460-1.
9. Malashicheva A., Irtyuga O., Kostina A., Ignatieva E., Zhiduleva E., Semenova D. et al. Osteogenic potential of adipose mesenchymal stem cells is not correlated with aortic valve calcification. *Biological Communications*. 2018;63(2):117–122.
10. Kostina A., Lobov A., Semenova D., Kiselev A., Klausen P., Malashicheva A. Context-specific osteogenic potential of mesenchymal stem cells. *Biomedicines*. 2021;9(6):673. DOI: 10.3390/biomedicines9060673.
11. Bourin P., Bunnell B. A., Casteilla L., Dominici M. et al. Stromal cells from the adipose tissue-derived stromal vascular fraction and culture expanded adipose tissue-derived stromal/stem cells: a joint statement of the International Federation for Adipose Therapeutics and Science (IFATS) and the international So. *Cytotherapy*. 2013;15(6):641–648. DOI: 0.1016/j.jcyt.2013.02.006.
12. Fadini G.P., Rattazzi M., Matsumoto T., Asahara T., Khosla S. Emerging role of circulating calcifying cells in the bone-vascular axis. *Circulation*. 2012;125(22):2772–2781. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.090860.
13. Соловьев В.А., Шинкаренко Т.В. Происхождение, дифференцировка и морфофункциональная характеристика клеток костной ткани. *Верхневолжский медицинский журнал*. 2011;9(3):49–54.
14. Zhou P., Shi J.M., Song J.E., Han Y., Li H.J., Song Y.M. et al. Establishing a deeper understanding of the osteogenic differentiation of monolayer cultured human pluripotent stem cells using novel and detailed analyses. *Stem Cell Res. Ther.* 2021;12(1):41. DOI: 10.1186/s13287-020-02085-9.
15. Xu J., Li Z., Hou Y., Fang W. Potential mechanisms underlying the Runx2 induced osteogenesis of bone marrow mesenchymal stem cells. *American Journal of Translational Research*. 2015;7(12):252–235.
16. Komori T. Regulation of proliferation, differentiation and functions of osteoblasts by runx2. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(7):1694. DOI: 10.3390/ijms20071694.
17. Zhou P., Shi J.M., Song J.E. Establishing a deeper understanding of the osteogenic differentiation of monolayer cultured human pluripotent stem cells using novel and detailed analyses. *Stem Cell Research & Therapy*. 2021;21(12):41. DOI: 10.1186/s13287-020-02085-9.
18. Rashid H., Ma C., Chen H., Wang H., Hassan M.Q. et al. Sp7 and Runx2 molecular complex synergistically regulate expression of target genes. *Connect Tissue Research*. 2014;55(1):83–87. DOI: 10.3109/03008207.2014.923872.
19. Kawane T., Komori H., Liu W., Moriishi T., Miyazaki T., Mori M. et al. Dlx5 and mef2 regulate a novel runx2 enhancer for osteoblast-specific expression. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2014;29(9):1960–1969. DOI: 10.1002/jbmr.2240.
20. Sinha K.M., Zhou X. Genetic and molecular control of osterix in skeletal formation. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2013;114(5):975–984. DOI: 10.1002/jcb.24439.
21. Pokrovskaya L.A., Nadezhdin S.V., Zubareva E.V., Burda Y.E., Gnezdyukova E.S. Expression of RUNX2 and osterix in rat mesenchymal stem cells during culturing in osteogenic-conditioned medium. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2020;169(4):571–575. DOI: 10.1007/s10517-020-04931-5.
22. Si J., Wang C., Zhang D., Wang B., Zhou Y. Osteopontin in bone metabolism and bone diseases. *Medical Science Monitor*. 2020;26:e919159. DOI: 10.12659/MSM.919159.
23. Zoch M.L., Clemens T.L., Riddle R.C. New insights into the biology of osteocalcin. *Bone*. 2016;82:42–49. DOI: 10.1016/j.bone.2015.05.046.

Вклад авторов

Учасова Е.Г., Груздева О.В., Дылева Ю.А. – разработка концепции и дизайна исследования. Учасова Е.Г., Слесарева Т.А., Понасенко А.В., Великанова Е.А., Матвеева В.Г., Двадцатов И.В. – анализ и интерпретация данных. Учасова Е.Г., Дылева Ю.А., Белик Е.В., Груздева О.В. – обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания. Учасова Е.Г., Слесарева Т.А., Тарасова О.Л., Груздева О.В. – окончательное утверждение для публикации рукописи.

Информация об авторах

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

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

Слесарева Тамара Александровна – врач клинической лабораторной диагностики, НИИ КПССЗ; аспирант, кафедра патологической физиологии, КемГМУ, г. Кемерово, soloveva081296@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0749-4093>

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

Понасенко Анастасия Валериевна – канд. мед. наук, зав. лабораторией геномной медицины, НИИ КПССЗ, г. Кемерово, PonaAV@kemcardio.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3002-2863>

Великанова Елена Анатольевна – канд. биол. наук, науч. сотрудник, лаборатория клеточных технологий, НИИ КПССЗ, г. Кемерово, veliea@kemcardio.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1079-1956>

Матвеева Вера Геннадьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория клеточных технологий, НИИ КПССЗ, г. Кемерово, matveeva_vg@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4146-3373>

Двадцатов Иван Викторович – канд. мед. наук, врач сердечно-сосудистый хирург, НИИ КПССЗ, г. Кемерово, dvadiv@kemcardio.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2243-1621>

Тарасова Ольга Леонидовна – канд. мед. наук, доцент, за. кафедрой патологической физиологии, НИИ КПССЗ, г. Кемерово, pathophysiology_kaf@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7992-645X>

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

(✉) **Учасова Евгения Геннадьевна**, evg.uchasova@yandex.ru

Поступила в редакцию 14.04.2024;
одобрена после рецензирования 26.06.2024;
принята к публикации 12.09.2024

УДК 616.13-004.6-02:616-002

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-96-104>

Анализ взаимосвязи маркеров низкоинтенсивного воспаления с выраженностью атеросклеротического поражения коронарного русла

Ушаков А.В.¹, Захарьян Е.А.¹, Григорьев П.Е.^{2,3}, Малый К.Д.¹

¹ Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского (МИ КФУ) Россия, 295051, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7

² Севастопольский государственный университет (СевГУ) Россия, 299053, г. Севастополь, ул. Университетская, 33

³ Академический научно-исследовательский институт физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации им. И.М. Сеченова (АНИИ им. И.М.Сеченова) Россия, 298603, г. Ялта, ул. Мухина, 10/3

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучение сывороточных концентраций маркеров низкоинтенсивного воспаления у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) в контексте их клинико-инструментальных характеристик, а также оценка их предиктивной ценности в выраженности атеросклеротических процессов коронарного русла.

Материалы и методы. В исследование включены 264 человека (161 мужчина и 103 женщины), из них 220 – пациенты с диагнозом ИБС. Среди пациентов были выделены подгруппы с наличием инфаркта миокарда в анамнезе (110 человек) и стенокардией (152 человека). Группы контроля представлена здоровыми добровольцами (44 человека). Пациентам выполнены коронароангиография; эхокардиографическое исследование; дуплексное ультразвуковое сканирование внечерепных отделов брахиоцефальных артерий. Проведено исследование уровня С-реактивного белка (СРБ, мг/л), фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α, пг/мл), фактора дифференцировки роста 15 (GDF-15, пг/мл) и специфической молекулы эндотелиальных клеток-1 (ESM-1, нг/мл) в сыворотке крови. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты. Выявлена значимо большая концентрация всех лабораторных маркеров субклинического воспаления в группе пациентов с ИБС в сравнении с контролем, а также значимое повышение их значений по мере увеличения выраженности коронарного атеросклероза ($p < 0,0001$). Показана статистическая значимость различий уровня маркеров между группами пациентов с наличием стенокардии и инфаркта миокарда в анамнезе в сравнении с пациентами без данных признаков. Выявлена корреляционная связь разной силы и значимости между значением маркеров и рядом клинико-инструментальных характеристик пациентов. При проведении линейного многофакторного регрессионного анализа выявлена статистически значимая связь баллов по шкале SYNTAX с концентрацией GDF-15 и ESM-1 при отсутствии таковой с СРБ и ФНО-α.

Заключение. Одновременное количественное определение нескольких лабораторных показателей может быть более мощным инструментом для оценки риска прогрессирования ИБС. Показано, что эндокан и GDF-15 имеют высокую предиктивную значимость в оценке выраженности атеросклеротических процессов в коронарных артериях.

Ключевые слова: воспаление, С-реактивный белок, фактор некроза опухоли альфа, фактор дифференцировки роста 15, специфическая молекула эндотелиальных клеток-1, эндокан, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца

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

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

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено этическим комитетом ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» (протокол № 5 от 19.05.2022).

Для цитирования: Ушаков А.В., Захарьян Е.А., Григорьев П.Е., Малый К.Д. Анализ взаимосвязи маркеров низкоинтенсивного воспаления с выраженностью атеросклеротического поражения коронарного русла. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(1):96–104. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-96-104>.

Analysis of the relationship between low-grade inflammation markers and the severity of atherosclerotic coronary bed lesions

Ushakov A.V.¹, Zakharyan E.A.¹, Grigoriev P.E.^{2,3}, Malyi K.D.¹

¹ *The Order of the Red Banner of Labour Medical Institute named after S.I. Georgievsky of the V.I. Vernadsky Crimean Federal University (MI CFU)
5/7, Lenin Blvd., Simferopol, 295051, Russian Federation*

² *Sevastopol State University (SevSU)
33 Universitetskaya Str., Sevastopol, 299053, Russian Federation*

³ *Academic Scientific Research Institute of Physical Methods of Treatment, Medical Climatology and Rehabilitation named after I.M. Sechenov (Sechenov ASRI)
10/3, Mukhina Str., Yalta, 298603, Russian Federation*

ABSTRACT

Aim. To study serum concentrations of low-grade inflammation markers and the severity of atherosclerotic processes in the coronary artery in patients with coronary heart disease (CHD) in the context of their clinical and instrumental characteristics.

Materials and methods. The study included 264 participants (161 men and 103 women), with 220 of them being diagnosed with CHD. Subgroups were identified among the participants, including those with a history of myocardial infarction (110 patients) and angina pectoris (152 patients). A control group consisted of healthy volunteers (44 persons). The patients underwent coronary angiography, echocardiography, duplex ultrasound scanning of the extracranial segments of the brachiocephalic arteries. The level of C-reactive protein (CRP (mg/L)), tumor necrosis factor alpha (TNF- α (pg/ml)), growth differentiation factor 15 (GDF-15 (pg/ml)), and endothelial cell specific molecule-1 (ESM-1 (ng/ml)) in the blood serum were measured. Statistical significance was considered at $p < 0.05$.

Results. A significantly higher concentration of all laboratory markers of low-grade inflammation in the CHD group of patients compared to the control group, as well as a significant increase in their values with enhance in the severity of coronary atherosclerosis ($p < 0.0001$) was found. Significant differences in marker levels were also found between patients with angina pectoris and a history of myocardial infarction compared to those without these conditions. A correlation was revealed between the value of markers and various clinical and instrumental characteristics of the patients. Multivariate linear regression analysis revealed a statistically significant association of SYNTAX score with the concentration of GDF-15 and ESM-1, but not with CRP and TNF- α .

Conclusions. The simultaneous measurement of multiple laboratory parameters may be a more effective method for assessing the risk of CHD progression. The study also showed that endocan and GDF-15 have high prognostic significance in evaluating the severity of atherosclerotic processes in the coronary arteries.

Keywords: inflammation, C-reactive protein, tumor necrosis factor alpha, growth differentiation factor 15, specific molecule of endothelial cells-1, endocan, atherosclerosis, coronary heart disease.

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 declare no sources of funding.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the Ethics Committee of the V.I. Vernadsky Crimean Federal University (Protocol No. 9389 dated 27.02.2023). All patients have given the voluntary informed consent to participate in the study.

For citation: Ushakov A.V., Zakharyan E.A., Grigoriev P.E., Malyi K.D. Analysis of the relationship between low-grade inflammation markers and the severity of atherosclerotic coronary bed lesions. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(1):96–104. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-96-104>.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы воспаление признано важнейшим компонентом в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, и многочисленные исследования проявляют сложную взаимосвязь между воспалением и ишемической болезнью сердца (ИБС) [1]. Хроническое низкоинтенсивное воспаление, в частности, было признано фактором, способствующим возникновению и прогрессированию различных сердечно-сосудистых заболеваний, включая атеросклероз, острый коронарный синдром и сердечную недостаточность [1]. Более того, известно, что артериальная гипертензия, дислипидемия, диабет и ожирение связаны с процессами субклинического воспаления [2].

В многочисленных работах продемонстрирована роль С-реактивного белка (СРБ) и фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) как маркеров низкоинтенсивного воспаления при болезнях системы кровообращения [1–7]. Существуют единичные работы, посвященные изучению подобной роли таких показателей, как фактор дифференцировки роста 15 (growth differentiation factor 1, GDF-15) и специфическая молекула эндотелиальных клеток-1, или эндокан (endothelial cell specific molecule-1, ESM-1) [8–11].

GDF-15 – член суперсемейства трансформирующего фактора роста бета, является маркером воспаления и апоптоза клеток, в первую очередь атипичных. Его экспрессия индуцируется в макрофагах под влиянием интерлейкина-1 и ФНО-α, приводя к ингибированию как их активации, так и самой реакции воспаления [8]. В свою очередь, ряд исследований показал, что ESM-1, являясь суррогатным маркером воспаления и эндотелиальной дисфункции, играет решающую роль в процессах ангиогенеза, воспаления и сосудистой проницаемости [11].

Учитывая вышеизложенное, представляется актуальным изучение взаимосвязи сывороточных концентраций перечисленных лабораторных маркеров у пациентов с ИБС и оценка их предсказательной способности в прогрессировании коронарного атеросклероза.

Целью исследования явилось изучение взаимосвязей сывороточных концентраций маркеров низкоинтенсивного воспаления с выраженностью атеросклеротических процессов коронарного русла

у пациентов с ИБС в контексте их клинико-инструментальных характеристик.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Критерием включения больных в исследование явилось наличие верифицированной (клинически и инструментально) ИБС. Критериями не включения были: перенесенные менее 6 нед назад инфаркт миокарда (ИМ) либо острое нарушение мозгового кровообращения; любые острые и хронические воспалительные заболевания, способные повлиять на сывороточные концентрации СРБ, ФНО-α, GDF-15 и ESM-1; хроническая болезнь почек III стадии и более (скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м²); первичные и вторичные кардиомиопатии, воспалительные заболевания сердца; онкологические заболевания, заболевания крови и иммунной системы; беременность или период лактации; психические расстройства, препятствующие контакту с больным в период наблюдения; нарушение протокола и отказ пациента от участия в исследовании.

В исследование включены 264 человека (161 мужчина и 103 женщины), из них 220 – пациенты с установленным диагнозом ИБС, 44 – здоровые добровольцы (группа контроля).

Всем пациентам была выполнена коронароангиография на ангиографической установке General Electric Optima IGS 330 (General Electric, США). Для объективной количественной оценки выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий (КА) использована шкала SYNTAX в виде онлайн-калькулятора (<https://officialsyntaxscore.com>). Учитывая, что данная шкала является надежным инструментом определения тяжести атеросклероза КА, все пациенты были разделены на следующие группы. Группа 1 – с умеренным атеросклеротическим поражением КА со значением по шкале SYNTAX менее или равным 22 баллам ($n = 124$); группа 2 – с выраженным атеросклерозом КА, показателем 23–32 балла ($n = 53$); группа 3 – с крайне тяжелым поражением КА, количеством баллов по шкале более 33 ($n = 43$). Среди пациентов с ИБС были выделены подгруппы больных после раннее перенесенного чрескожного коронарного вмешательства (стентирования) в сроки от 4 мес до 6 лет ($n = 45$), с мультифокальным атеросклерозом (МФА) ($n = 46$), наличием инфар-

кта миокарда в анамнезе ($n = 110$) и стенокардией ($n = 152$). Группа 4 была представлена здоровыми добровольцами, у которых сердечно-сосудистая патология исключалась на основании отсутствия клинических, анамнестических и электрокардиографических признаков заболевания сердца ($n = 44$). Все группы были сопоставимы по возрасту и полу.

Эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование проводили с помощью ультразвукового сканера Samsung Accuvix A30 (Samsung-Medison, Южная Корея) методом двухмерной ЭхоКГ, доплер-ЭхоКГ в импульсном режиме и режиме непрерывной волны, цветным доплеровским сканированием. Оценивали стандартные структурные параметры желудочков и предсердий, сократительную и диастолическую функцию левого желудочка (ЛЖ), состоятельность клапанного аппарата. Толщину комплекса «интима – медиа» (ТИМ) исследовали с помощью дуплексного ультразвукового сканирования внечерепных отделов брахиоцефальных артерий на ультразвуковом сканере Samsung UGEO H60 (Samsung-Medison, Южная Корея).

Также нами проведено исследование концентрации СРБ, ФНО- α , GDF-15 и ESM-1 в сыворотке крови. Для этого до проведения коронарографии проводился забор венозной крови натощак. Использовались коммерческие тест-системы производства Cloud Clone, США (ФНО- α , пг/мл; GDF-15, пг/мл), Biomerica, США (СРБ, мг/л), Aviscera, США (ESM-1, нг/мл).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программ Statistica 12.0, MedStat. Данные представляли в виде медианы и межквартильного интервала $Me [Q_{25}; Q_{75}]$. Для проверки статистических гипотез при сравнении двух независимых групп использовали U -критерий

Манна – Уитни. Для множественных сравнений в независимых выборках в случаях количественных или порядковых данных использовали критерий Краскела – Уоллиса. В качестве апостериорного критерия для попарных сравнений использовали критерий Манна – Уитни с поправкой Бонферрони. Множественные сравнения долей номинальных признаков в независимых выборках проводили с помощью критерия Пирсона, в качестве апостериорного критерия для попарных сравнений использовали критерий Мараскуило. Статистическая связь между двумя признаками исследовалась посредством ранговой корреляции Спирмена. Для оценки зависимости атеросклеротического поражения коронарных артерий, согласно баллам по шкале SYNTAX, от лабораторных показателей субклинического воспаления был выполнен линейный многофакторный регрессионный анализ. Критический уровень значимости p для всех используемых процедур анализа принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинико-анамнестическая и лабораторно-инструментальная характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

В результате проведенного исследования выявлена значимо большая концентрация всех лабораторных маркеров субклинического воспаления в группе пациентов с ИБС в сравнении с группой контроля (табл. 2).

При изучении уровня лабораторных маркеров в сыворотке крови у пациентов трех групп, согласно баллам по шкале SYNTAX, обнаружено статистически значимое повышение концентрации СРБ, ФНО- α , GDF-15 и ESM-1 по мере увеличения выраженности коронарного атеросклероза (табл. 3).

Таблица 1

Клинико-анамнестическая и лабораторно-инструментальная характеристика пациентов							
Параметр	Группа 1, $n = 124$	Группа 2, $n = 53$	Группа 3, $n = 43$	p	p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}
Возраст, годы, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$	64,0 [58,0; 69,0]	66,0 [60,0; 70,0]	66,0 [60,0; 70,0]	0,882	0,961	0,778	1,000
SYNTAX, баллы, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$	12,25 [5,0; 17,0]	27,5 [24,0; 29,5]	36,25 [34,0; 40,5]	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
ФВ ЛЖ, %, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$	57,0 [49,0; 62,0]	54,0 [47,0; 59,0]	52,0 [44,0; 59,0]	0,063	0,419	0,091	1,000
Стенокардия / Angina, n (%)	73 (58,9)	42 (79,2)	37 (86,0)	0,004	0,063	0,026	0,973
ФК 2 стенокардии, n (%)	25 (20,2)	12 (22,6)	6 (14)	0,547	–	–	–
ФК 3 стенокардии, n (%)	49 (39,5)	29 (54,7)	27 (62,8)	0,016	0,237	0,047	0,840
ФК 4 стенокардии, n (%)	–	–	4 (9,3)	<0,001	1,000	0,039	0,174
ФК 2 СН по NYHA, n (%)	44 (35,5)	14 (26,4)	6 (14,0)	0,110	–	–	–
ФК 3 СН по NYHA, n (%)	80 (64,5)	39 (73,6)	31 (72,0)	0,793	–	–	–
ФК 4 СН по NYHA, n (%)	–	–	6 (14,0)	<0,001	1,000	0,003	0,033
ИМ в анамнезе, n (%)	45 (36,3)	41 (77,4)	25 (58,1)	<0,001	<0,001	0,069	0,198
ТИМ сонных артерий, см, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$	0,8 [0,8; 0,9]	1,05 [0,9; 1,1]	0,9 [0,8; 1,0]	0,024	0,030	0,641	0,972

Примечание. ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ФК – функциональный класс.

Необходимо отметить полученную статистическую значимость различий концентрации маркеров субклинического воспаления в сыворотке крови в зависимости от наличия некоторых клинических признаков (табл. 4, 5).

Также обращают на себя внимание обнаруженные связи между концентрацией показателей субклинического воспаления в сыворотке крови и рядом клинико-инструментальных показателей (табл. 6).

Таблица 2

Значения лабораторных показателей у пациентов с ИБС и группы контроля, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$			
Параметр	Пациенты с ИБС, $n = 220$	Контрольная группа, $n = 44$	p
СРБ, мг/л	7,73 [6,29; 9,21]	3,22 [2,15; 3,76]	<0,001
ФНО- α , пг/мл	4,6 [3,6; 5,8]	1,4 [1,1; 2,7]	<0,001
GDF-15, пг/мл	723 [579; 912]	405 [291; 591]	<0,001
ESM-1, нг/мл	18,95 [11,51; 26,13]	5,97 [4,38; 8,25]	<0,001

Таблица 3

Значения лабораторных показателей у пациентов трех групп, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$							
Параметр	Группа 1, $n = 124$ Группа 2, $n = 53$ Группа 3, $n = 43$	Группа 1, $n = 124$ Группа 2, $n = 53$ Группа 3, $n = 43$	Группа 1, $n = 124$ Группа 2, $n = 53$ Группа 3, $n = 43$	p	p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}
СРБ, мг/л	7,23 [5,64; 7,86]	8,49 [7,99; 9,15]	9,99 [9,32; 11,63]	<0,001	<0,001	<0,001	0,023
ФНО- α , пг/мл	4,0 [3,2; 4,8]	5,5 [4,7; 5,9]	7,05 [5,2; 7,8]	<0,001	<0,001	<0,001	0,102
GDF-15, пг/мл	613,0 [422,5; 695,5]	891,0 [800; 944]	1245,0 [1100; 1400]	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
ESM-1, нг/мл	14,40 [10,19; 19,91]	20,31 [12,75; 24,12]	32,10 [22,12; 38,21]	<0,001	0,039	<0,001	<0,001

Примечание. Для сравнения количественных и порядковых данных использовался критерий Краскела – Уоллиса.

Таблица 4

Значения лабораторных показателей у пациентов в зависимости от наличия стенокардии, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$			
Параметр	Пациенты со стенокардией, $n = 152$	Пациенты без стенокардии, $n = 68$	p
СРБ, мг/л	8,15 [6,84; 9,56]	7,44 [5,24; 8,12]	0,003
ФНО- α , пг/мл	5,0 [3,8; 6,1]	4,2 [3,4; 5,4]	0,006
GDF-15, пг/мл	789 [632; 979]	656,5 [500; 842]	<0,001
ESM-1, нг/мл	20,05 [13,38; 29,57]	13,29 [9,23; 20,05]	<0,001

Таблица 5

Значения лабораторных показателей у пациентов в зависимости от наличия инфаркта миокарда в анамнезе, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$			
Параметр	Пациенты с ИМ в анамнезе, $n = 110$	Без ИМ в анамнезе, $n = 110$	p
СРБ, мг/л	8,33 [6,89; 9,32]	7,44 [6,21; 8,45]	0,039
ФНО- α , пг/мл	5,1 [3,9; 6,1]	4,3 [3,3; 5,4]	0,004
GDF-15, пг/мл	866 [690; 980]	633 [497; 800]	<0,001
ESM-1, нг/мл	20,605 [14,78; 30,10]	12,105 [6,78; 19,21]	<0,001

Таблица 6

Оценка статистической связи между клинико-инструментальными и лабораторными показателями с помощью коэффициента ранговой корреляции R Спирмена				
Параметр	R (p -value)			
	СРБ	ФНО- α	GDF-15	ESM-1
Баллы по SYNTAX	+0,487 (<0,001)	+0,573 (<0,001)	-0,830 (<0,001)	+0,474 (<0,001)
ТИМ	+0,178 (0,184)	+0,288 (0,030)	-0,499 (<0,001)	+0,436 (<0,001)
ФВ ЛЖ	-0,092 (0,174)	-0,125 (0,064)	-0,210 (0,002)	-0,197 (0,003)
ФК стенокардии	+0,236 (<0,001)	+0,233 (<0,001)	+0,434 (<0,001)	+0,443 (<0,001)
ФК СН по NYHA	+0,153 (0,023)	+0,220 (<0,001)	+0,307 (<0,001)	+0,110 (0,106)
Количество месяцев после ИМ	+0,222 (0,625)	+0,198 (0,102)	+0,367 (0,683)	+0,261 (0,270)

Примечание. СН – сердечная недостаточность.

Также обращают на себя внимание обнаруженные связи между концентрацией показателей субклинического воспаления в сыворотке крови и рядом клинико-инструментальных показателей (табл. 6).

Для оценки зависимости атеросклеротического поражения коронарных артерий, согласно баллам по шкале SYNTAX, от лабораторных показателей субклинического воспаления был выполнен линейный многофакторный регрессионный анализ. Данная модель является приемлемой для прогнозирования. Об этом свидетельствуют высоко значимое значение критерия Фишера $F = 76,138$ ($p < 0,00001$); множественный коэффициент корреляции, равный 0,7686; скорректированный коэффициент детерминации – 0,5830. Коэффициент Дарбина – Уотсона составил 1,9168, что близко к 2 и показывает отсутствие авто-

корреляции в остатках и адекватность построенной модели.

Анализируя результаты регрессии, следует отметить, что из оцениваемых лабораторных маркеров статистически значимая связь баллов по шкале SYNTAX была выявлена только с GDF-15 и в меньшей степени с ESM-1 (табл. 7), в отличие от СРБ и ФНО- α .

В дальнейшем при пересчете модели с включением только этих двух показателей (GDF-15 и ESM-1) она все еще является приемлемой для прогнозирования: значение критерия Фишера $F = 126,30$ ($p < 0,00001$); коэффициент множественной корреляции 0,7358; скорректированный коэффициент детерминации 0,5371; коэффициент Дарбина – Уотсона 1,9605.

Таблица 7

Результаты многофакторного линейного регрессионного анализа связи баллов по шкале SYNTAX со значениями лабораторных показателей					
Параметр	β	Стандартная ошибка β	b	Стандартная ошибка b	p
Свободный коэффициент	–	–	–6,00057	1,694136	0,000489
GDF-15, пг/мл	0,650666	0,051819	0,02600	0,002070	<0,000001
ESM-1, нг/мл	0,136217	0,049111	0,15113	0,054489	0,006040
СРБ, мг/л	0,075386	0,045461	0,20774	0,125274	0,098748
ФНО- α , пг/мл	0,071769	0,046442	0,23795	0,153976	0,123760

Таблица 8

Результаты многофакторного линейного регрессионного анализа связи баллов по шкале SYNTAX со значениями GDF-15 и эндотоксина					
Параметр	β	Стандартная ошибка β	b	Стандартная ошибка b	p
Свободный коэффициент	–	–	–2,35452	1,546611	0,129391
GDF-15, пг/мл	0,652809	0,051894	0,02430	0,001932	0,000000
ESM-1, нг/мл	0,154705	0,051894	0,17061	0,057228	0,003204

ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении факторов сердечно-сосудистого риска становится очевидной взаимосвязь между атеросклеротическими и воспалительными процессами. Устойчивое повышение маркеров воспаления тесно связано с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, вызванных разрывом атеросклеротических бляшек [2].

Необходимо отметить значительное количество исследований роли СРБ и ФНО- α как репрезентативных лабораторных маркеров прогнозирования основных сердечно-сосудистых событий [3]. Так, более 20 лет назад Р.М. Ridker и соавт. было показано, что включение показателей СРБ и липидов более эффективно в прогнозировании риска развития ИМ по сравнению с моделями, использующими только уровень липидов. Кроме того, исходные показатели СРБ предсказывали риск ИМ даже у лиц с низким

уровнем общего холестерина или высоким соотношением общего холестерина и липопротеинов высокой плотности [12]. В частности, были разработаны шкалы Рейнольдса для оценки риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 10-летнего периода у женщин (Reynolds Risk Score) и мужчин (Reynolds risk score for men), которые включали в том числе уровень СРБ [13]. Представляет интерес исследование, проведенное в 2018 г. с участием 7 382 человек для подтверждения новой системы оценки риска, включающей такие факторы, как уровень СРБ и количественное определение кальция в коронарных артериях. Эта модель, известная как Astronaut Cardiovascular Health and Risk Modification (Astro-CHARM), превзошла традиционные шкалы, что делает ее потенциально ценным инструментом для принятия решений, основанных на оценке риска, в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний [14].

В свою очередь, известно, что ФНО- α активирует эндотелиальные клетки и индуцирует экспрессию моноцитами и (или) макрофагами цитокинов и хемокинов, которые приводят к прогрессированию атеросклеротических процессов. В развитии атеросклероза немаловажную роль играет апоптоз эндотелиальных клеток [15]. ФНО- α индуцирует апоптоз эндотелиальных клеток путем усиления аутофагии, а также способствует их преждевременному старению [16]. Хорошо изучена роль ФНО- α в подавлении регуляции гена *eNOS*, что приводит к снижению выработки оксида азота (NO) и, как следствие, к пролиферации эндотелия и ингибированию эндотелий-зависимой вазодилатации [17]. В ряде работ было продемонстрировано, что ФНО- α вызывает дисфункцию эндотелия, способствует образованию пенистых клеток, ангиогенезу, пролиферации гладкомышечных клеток и тромбозу [18, 19].

Однако представляет безусловный интерес изучение «новых» лабораторных маркеров низкоинтенсивного воспаления, таких как GDF-15 и эндокан. Именно способность кардиомиоцитов продуцировать GDF-15 в ответ на стресс лежит в основе диагностической ценности данного маркера. L. Lind и соавт. [20] с помощью ультразвукового исследования оценивали толщину ТИМ и высоту бляшки в сонных артериях и обнаружили, что доля утолщенных атеросклеротических бляшек увеличивалась с ростом уровня GDF-15. A. Rohatgi и соавт. [21] продемонстрировали положительную корреляционную связь GDF-15 с признаками субклинического коронарного атеросклероза и смертностью. Данные, полученные в восьми исследованиях в результате обследования 4 126 пациентов с СН, продемонстрировали связь избыточной экспрессии GDF-15 с повышенным риском смерти [22]. Более того, GDF-15 соответствует критериям R.S. Vasan (2006) как биологический маркер повышенного сердечно-сосудистого риска [23].

В свою очередь, экспрессия эндокана в эндотелиальных клетках повышается в ответ на воспалительные триггеры, такие как липополисахариды и цитокины (ФНО- α , трансформирующий фактор роста $\beta 1$, фактор роста фибробластов 2, интерлейкин-1 β , фактор, индуцируемый гипоксией 1 α), и снижается интерфероном γ [24, 25]. Эндокан также усиливает выработку провоспалительных цитокинов эндотелиоцитами, экспрессию молекул адгезии и адгезию между моноцитами и эндотелиальными клетками. Кроме того, активированные эндоканом молекулы адгезии могут секретировать мощные хемокины, такие как IL-8 и хемотаксический белок моноцитов-1, необходимые для воспалительной

реакции и способствующие прогрессированию атеросклероза [26]. В нескольких исследованиях изучалась роль эндокана в качестве биомаркера для прогнозирования тяжести ИБС с помощью шкал Gensini и SYNTAX, оценивающих анатомию, морфологию и тяжесть стеноза коронарных артерий и широко используемых в клинической практике для выбора оптимального вида лечения и прогнозирования общего сердечно-сосудистого риска. Были получены противоречивые результаты относительно корреляции эндокана с обеими шкалами. В некоторых исследованиях сообщалось о значительных, независимых и положительных корреляциях [27, 28], в других – не обнаружено каких-либо значимых ассоциаций [29, 30].

В настоящем исследовании обнаружены более высокие концентрации всех маркеров низкоинтенсивного воспаления у пациентов с ИБС в сравнении с контрольной группой ($p < 0,0001$). Также отмечено увеличение их значений по мере прогрессирования поражения КА ($p < 0,0001$), статистическая значимость различий в зависимости от наличия таких клинических признаков, как стенокардия и наличие ИМ в анамнезе, а также ряд корреляционных связей между их показателями и рядом клинико-инструментальных характеристик. В последующем с помощью многофакторного линейного регрессионного анализа была предпринята попытка оценки предиктивной значимости сывороточных концентраций СРБ, ФНО- α , GDF-15 и ESM-1, из которых два последних показателя продемонстрировали независимую связь с выраженностью атеросклеротических процессов коронарного русла. При этом наиболее значимым в данной модели оказался именно GDF-15 ($\beta = 0,651$; $b = 0,026$; $p < 0,0001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одновременное количественное определение нескольких лабораторных показателей может быть более мощным инструментом для оценки риска прогрессирования ИБС, поскольку позволяет более точно оценивать многочисленные аспекты патогенеза. Показано, что эндокан и в большей степени GDF-15 ассоциированы с выраженностью атеросклеротических процессов в коронарных артериях.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Libérale L., Badimon L., Montecucco F., Lüscher T.F., Libby P., Camici G.G. Inflammation, Aging, and Cardiovascular Disease: JACC Review Topic of the Week. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2022;79(8):837–847. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.12.017.
2. González-Pacheco H., Amezcua-Guerra L.M., Vazquez-Rangel A., Martínez-Sánchez C., Pérez-Méndez O., Verdejo J. et al. Levels of high-density lipoprotein cholesterol are associ-

- ated with biomarkers of inflammation in patients with acute coronary syndrome. *Am. J. Cardiol.* 2015;116(11):1651–1657. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.09.009.
3. Amezcua-Castillo E., González-Pacheco H., Sáenz-San Martín A., Méndez-Ocampo P., Gutierrez-Moctezuma I., Massó F. et al. C-reactive protein: the quintessential marker of systemic inflammation in coronary artery disease-advancing toward precision medicine. *Biomedicines*. 2023;11(9):2444. DOI: 10.3390/biomedicines11092444.
 4. Zhang J., Wang X., Tian W., Wang T., Jia J., Lai R. et al. The effect of various types and doses of statins on C-reactive protein levels in patients with dyslipidemia or coronary heart disease: A systematic review and network meta-analysis. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022;27(9):936817. DOI: 10.3389/fcvm.2022.936817.
 5. Olsen M.B., Gregersen I., Sandanger Ø., Yang K., Sokolova M., Halvorsen B.E. et al. Targeting the inflammasome in cardiovascular disease. *JACC Basic Transl. Sci.* 2021;7(1):84–98. DOI: 10.1016/j.jacbs.2021.08.006.
 6. Attiq A., Afzal S., Ahmad W., Kandeel M. Hegemony of inflammation in atherosclerosis and coronary artery disease. *Eur. J. Pharmacol.* 2024;966:176338. DOI: 10.1016/j.ejphar.2024.176338.
 7. Tsioufis P., Theofilis P., Tsioufis K., Tousoulis D. The impact of cytokines in coronary atherosclerotic plaque: current therapeutic approaches. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(24):15937. DOI: 10.3390/ijms232415937.
 8. May B.M., Pimentel M., Zimmerman L.I., Rohde L.E. GDF-15 as a biomarker in cardiovascular disease. *Arq. Bras. Cardiol.* 2021;116(3):494–500. DOI: 10.36660/abc.20200426.
 9. Wang J., Wei L., Yang X., Zhong J. Roles of growth differentiation factor 15 in atherosclerosis and coronary artery disease. *J. Am. Heart Assoc.* 2019;8(17):e012826. DOI: 10.1161/JAHA.119.012826.
 10. Katsiouna M., Kourampi I., Oikonomou E., Tsigkou V., Theofilis P., Charalambous G. et al. Novel biomarkers and their role in the diagnosis and prognosis of acute coronary syndrome. *Life (Basel)*. 2023;13(10):1992. DOI: 10.3390/life13101992.
 11. Bessa J., Albino-Teixeira A., Reina-Couto M., Sousa T. Endocan: a novel biomarker for risk stratification, prognosis and therapeutic monitoring in human cardiovascular and renal diseases. *Clin. Chim. Acta.* 2020;509:310–335. DOI: 10.1016/j.cca.2020.07.041.
 12. Ridker P.M., Glynn R.J., Hennekens C.H. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation*. 1998;97(20):2007–2011. DOI: 10.1161/01.cir.97.20.2007.
 13. Ridker P.M., Paynter N.P., Rifai N., Gaziano J.M., Cook N.R. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. *Circulation*. 2008;118(22):2243–2251. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.814251.
 14. Khera A., Budoff M.J., O'Donnell C.J., Ayers C.A., Locke J., de Lemos J.A. et al. Astronaut Cardiovascular Health and Risk Modification (Astro-CHARM) Coronary Calcium Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Calculator. *Circulation*. 2018;138(17):1819–1827. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033505.
 15. Duan H., Zhang Q., Liu J., Li R., Wang D., Peng W. et al. Suppression of apoptosis in vascular endothelial cell, the promising way for natural medicines to treat atherosclerosis. *Pharmacol. Res.* 2021;168:105599. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105599.
 16. Chen J.X., Huang X.Y., Wang P., Lin W.T., Xu W.X., Zeng M. Effects and mechanism of arachidonic acid against TNF- α induced apoptosis of endothelial cells. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2021;77(3):259–265. DOI: 10.3233/CH-200946.
 17. Gupta L., Thomas J., Ravichandran R., Singh M., Nag A., Panjiyar B.K. Inflammation in cardiovascular disease: a comprehensive review of biomarkers and therapeutic targets. *Cureus*. 2023;15(9):e45483. DOI: 10.7759/cureus.45483.
 18. An L., Shen S., Wang L., Li Y., Fahim S., Niu Y. et al. TNF-alpha increases angiogenic potential in a co-culture system of dental pulp cells and endothelial cells. *Braz. Oral. Res.* 2019;33:e059. DOI: 10.1590/1807-3107bor-2019.vol33.0059.
 19. Shi X., Pan S., Li L., Li Y., Ma W., Wang H. et al. HIX003209 promotes vascular smooth muscle cell migration and proliferation through modulating miR-6089. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(10):8913–8922. DOI: 10.18632/aging.103079.
 20. Lind L., Wallentin L., Kempf T., Tapken H., Quint A., Lindahl B. et al. Growth-differentiation factor-15 is an independent marker of cardiovascular dysfunction and disease in the elderly: results from the Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) Study. *Eur. Heart J.* 2009;30(19):2346–2353. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp261.
 21. Rohatgi A., Patel P., Das S.R., Ayers C.R., Khera A., Martinez-Rumayor A. et al. Association of growth differentiation factor-15 with coronary atherosclerosis and mortality in a young, multiethnic population: observations from the Dallas Heart Study. *Clin. Chem.* 2012;58(1):172–182. DOI: 10.1373/clinchem.2011.171926.
 22. Zeng X., Li L., Wen H., Bi Q. Growth-differentiation factor 15 as a predictor of mortality in patients with heart failure: a meta-analysis. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. 2017;18(2):53–59. DOI: 10.2459/JCM.0000000000000412.
 23. Vasan R.S. Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations. *Circulation*. 2006;113(19):2335–2362. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.482570.
 24. Chen J., Jiang L., Yu X.H., Hu M., Zhang Y.K., Liu X. et al. Endocan: a key player of cardiovascular disease. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022;5(8):798699. DOI: 10.3389/fcvm.2021.798699.
 25. Scuruchi M., D'Ascola A., Avenoso A., Mandraffino G., Campo S., Campo G.M. Endocan, a novel inflammatory marker, is upregulated in human chondrocytes stimulated with IL-1 beta. *Mol. Cell Biochem.* 2021;476(3):1589–1597. DOI: 10.1007/s11010-020-04001-4.
 26. Li C., Geng H., Ji L., Ma X., Yin Q., Xiong H. ESM-1: a novel tumor biomarker and its research advances. *Anticancer Agents Med. Chem.* 2019;19(14):1687–1694. DOI: 10.2174/1871520619666190705151542.
 27. Kundi H., Balun A., Cicekcioglu H., Karayigit O., Topcuoglu C., Kilinckaya M.F. et al. Admission endocan level may be a useful predictor for in-hospital mortality and

- coronary severity index in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Angiology*. 2017;68(1):46–51. DOI: 10.1177/0003319716646932.
28. Çimen T., Efe T.H., Akyel A., Sunman H., Algül E., Şahan H.F. et al. Human endothelial cell-specific molecule-1 (endocan) and coronary artery disease and microvascular angina. *Angiology*. 2016;67(9):846–853. DOI: 10.1177/0003319715625827.
29. Kose M., Emet S., Akpınar T.S., Kocaaga M., Cakmak R., Akarsu M. et al. Serum Endocan Level and the Severity of Coronary Artery Disease: A Pilot Study. *Angiology*. 2015;66(8):727–731. DOI: 10.1177/0003319714548870.
30. Qiu C.R., Fu Q., Sui J., Zhang Q., Wei P., Wu Y. et al. Serum endothelial cell-specific molecule 1 (endocan) levels in patients with acute myocardial infarction and its clinical significance. *Angiology*. 2017;68(4):354–359. DOI: 10.1177/0003319716651349.

Вклад авторов

Ушаков А.В. – анализ литературы, интерпретация данных, координация выполнения исследования, окончательное утверждение содержания для публикации рукописи. Захарьян Е.А. – разработка концепции и дизайна исследования, координация выполнения исследования, получение и интерпретация клинических данных, написание текста статьи, окончательное утверждение содержания для публикации рукописи. Григорьев П.Е. – составление базы данных, статистическая обработка результатов исследования, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение содержания для публикации рукописи. Малый К.Д. – анализ литературы, получение и интерпретация клинических данных, составление базы данных.

Информация об авторах

Ушаков Алексей Витальевич – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой внутренней медицины № 1, МИ КФУ, г. Симферополь, ushakovav88@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7020-4442>

Захарьян Елена Аркадьевна – канд. мед. наук, доцент кафедры внутренней медицины № 1, МИ КФУ, г. Симферополь, locren@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7384-9705>

Григорьев Павел Евгеньевич – д-р биол. наук, доцент, профессор кафедры «Психология», СевГУ, г. Севастополь; вед. науч. сотрудник, АНИИ им. И.М. Сеченова, mhnty@ya.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7390-9109>

Малый Константин Дмитриевич – канд. мед. наук, доцент кафедры биохимии, МИ КФУ, kdmalykd@gmail.com, г. Симферополь <http://orcid.org/0000-0002-6591-2719>

(✉) Захарьян Елена Аркадьевна, locren@yandex.ru

Поступила в редакцию 18.07.2024;
одобрена после рецензирования 31.07.2024;
принята к публикации 12.09.2024

УДК 616.361-006.6:616.34-093/-098
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-105-113>

Исследование микробиоты кишечника у больных холангиокарциномой

Федорова О.С., Ковширина А.Е., Соколова Т.С., Куленич В.В., Огородова Л.М.

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: проанализировать таксономический состав кишечной микробиоты у пациентов с холангиокарциномой (ХК) по сравнению с индивидуумами без онкопатологии.

Материалы и методы. В исследование включены пациенты с гистологически верифицированной холангиокарциномой ($n = 30$) и контрольная группа ($n = 27$). Для решения задач данного проекта использован комплексный подход, включающий клинико-anamnestические, лабораторные и инструментальные методы. Исследование микробиоты кишечника выполнено методом ампликонного секвенирования гена бактериальной 16S рРНК.

Результаты. При оценке альфа- и бета-разнообразия микробиоты у пациентов с ХК в сравнении с контрольной группой значимых различий не выявлено. Сравнительный анализ показал изменения в представленности ряда микроорганизмов на разных таксономических уровнях, в том числе более высокое содержание *Bacteroides* и *Lachnospiraceae_NK4A136_group* у пациентов с ХК. Также определены бактерии, оказывающие влияние на изменение глобального баланса микроорганизмов в образцах для пациентов с ХК (*[Ruminococcus]_torques_group*, *Subdoligranulum*, *Parasutterella*, неклассифицированные *Firmicutes*), и контроля (*Oscillospiraceae* и *Erysipelotrichaceae* UCG-006).

Заключение. В результате исследования выявлен ряд значимых различий в представленности бактерий у пациентов с холангиокарциномой в сравнении с участниками контрольной группы. Дальнейшие исследования кишечной микробиоты представляют перспективу для разработки неинвазивных инструментов ранней диагностики ХК.

Ключевые слова: холангиокарцинома, кишечная микробиота, ампликонное секвенирование бактериальной 16S рРНК, рак печени

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования. Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда, грант «Изменение микробиоты кишечника как фактор прогрессирования перидуктального фиброза и развития холангиокарциномы» (№ 23-25-00432).

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом СибГМУ (протокол № 9389 от 27.02.2023).

Для цитирования: Федорова О.С., Ковширина А.Е., Соколова Т.С., Куленич В.В., Огородова Л.М. Исследование микробиоты кишечника у больных холангиокарциномой. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(1):105–113. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-105-113>.

Study of gut microbiota in cholangiocarcinoma patients

Fedorova O.S., Kovshirina A.E., Sokolova T.S., Kulenich V.V., Ogorodova L.M.

Siberian State Medical University

2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To analyze the taxonomic composition of the intestinal microbiota in patients with cholangiocarcinoma (CCA) and compare it to individuals without oncopathology.

Materials and methods. The study included patients with histologically verified cholangiocarcinoma ($n = 30$) and a control group ($n = 27$). An integrated approach was used, including clinical and anamnestic, laboratory, and instrumental methods. The intestinal microbiota was studied through amplicon sequencing of the bacterial 16S rRNA gene.

Results. The assessment of alpha- and beta-diversity of the microbiota in patients with CCA did not show any significant differences compared to the control group. However, a comparative analysis revealed changes in the representation of a number of microorganisms at different taxonomic levels, including a higher content of *Bacteroides* and *Lachnospiraceae_NK4A136_group* in patients with CCA. Additionally, bacteria that influence the change in the global balance of microorganisms were identified in both groups, such as *[Ruminococcus]_torques_group*, *Subdoligranulum*, *Parasutterella*, *unclassified Firmicutes* in samples of patients with CCA and *Oscillospiraceae* and *Erysipelotrichaceae UCG-006* in the control group.

Conclusion. The study found a number of significant differences in bacterial representation between patients with cholangiocarcinoma and control group participants. Further research on the intestinal microbiota has the potential to develop non-invasive tools for early diagnosis of CCA.

Keywords: cholangiocarcinoma, gut microbiota, amplicon sequencing of bacterial 16S rRNA, liver cancer

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

Source of financing. The study was funded by the Russian Science Foundation (Agreement No. 23-25-00432).

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 Siberian State Medical University (Protocol No. 9389 of 27.02.2023).

For citation: Fedorova O.S., Kovshirina A.E., Sokolova T.S., Kulenich V.V., Ogorodova L.M. Study of gut microbiota in cholangiocarcinoma patients. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(1):105–113. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-105-113>.

ВВЕДЕНИЕ

В соответствии с мировой статистикой, рак печени занимает шестую позицию среди наиболее распространенных локализаций злокачественных новообразований. Заболеваемость онкопатологией гепатобилиарной системы растет во всем мире, в настоящее время на его долю приходится 15% всех первичных раков печени и 3% злокачественных новообразований пищеварительного тракта [1]. Холангиоцеллюлярный рак (холангиокарцинома, ХК) занимает лидирующие позиции по смертности в онкологии вследствие агрессивности, отсутствия специфических симптомов, длительного бессимптомного течения и способов доклинической диагностики, резистентности к терапии [2].

Наиболее высокая заболеваемость ХК в мире регистрируется в странах Юго-Восточной Азии и Северной Африки – более 20 случаев на 100 тыс. населения ежегодно [2]. В Российской Федерации наиболее высокая заболеваемость ХК отмечается в регионах Западной Сибири, где данный показатель более чем вдвое превышает средние значения по всему миру (более 9 случаев на 100 тыс. населения ежегодно) и является значимым социально-экономическим бременем [2, 3].

ХК относится к мультифакторным заболеваниям, в развитии которого принимают участие генетические, инфекционные, экологические, эпидемиологические факторы риска. Наиболее значимыми являются первичный склерозирующий холангит и (или) язвенный колит, хронические вирусные гепатиты С

и В, печеночные трематодозы, носительство вируса Эпштейна – Барра, неалкогольная жировая болезнь печени, холелитиаз и (или) мальформации билиарной системы, пищевые канцерогены (N-динитрозодиметиламин), отложения рентгеноконтрастных веществ (торотраст) в желчных протоках [4–6]. Важную роль в канцерогенезе играют иммунные механизмы: хроническое воспаление приводит к усилению воздействия на холангиоциты провоспалительных медиаторов – интерлейкина-6, фактора некроза опухоли, циклооксигеназы-2 и активации сигнального пути Wnt с прогрессированием мутаций в генах-супрессорах опухолей, прото-онкогенах и генах репарации ДНК и повышением риска канцерогенеза [7].

Согласно данным клинических и экспериментальных исследований, кишечная микробиота является важнейшим фактором развития заболеваний печени по оси «кишечник – печень» [8, 9]. Воспалительные реакции, возникающие вследствие изменения микробиома кишечника, ассоциированы с развитием ряда хронических неинфекционных заболеваний, а также рассматриваются в качестве потенциального канцерогенного механизма [10–13]. Однако фундаментальные механизмы, которые обуславливают эту взаимосвязь, остаются до сих пор неясными. Таким образом, представляет интерес охарактеризовать таксономический состав кишечной микробиоты у пациентов с ХК и индивидуумов без онкопатологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для решения поставленных задач проведено исследование в дизайне «случай – контроль» в параллельных группах. Сформированы следующие группы: пациенты с гистологически верифицированным холангиоцеллюлярным раком ($n = 30$) и контрольная группа – участники, не имеющие онкопатологии и без клинически значимых изменений гепатобилиарной системы ($n = 27$). Среди включенных пациентов с холангиокарциномой 16,6% получали химиотерапию, 13,3% – короткий курс антибиотикотерапии (до 7 дней), а 33,3% перенесли хирургическое вмешательство на органах гепатобилиарной системы в течение 2–4 нед до момента включения в исследование. Участники контрольной группы данных видов лечения в указанные сроки не получали.

Диагноз «холангиокарцинома» выставляли на основании результатов гистологического и (или) иммуногистохимического исследования биопсийного или послеоперационного материала печени в соответствии со следующими кодами МКБ-10: C22.1 – рак внутрипеченочного желчного протока; C24 – злокачественное новообразование других и неуточненных частей желчевыводящих путей ($n =$

29); C24.0 – злокачественное новообразование внепеченочного желчного протока ($n = 1$). Критерием включения для участников всех групп являлось наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

В ходе исследования были проанализированы данные историй болезней и физикального осмотра участников, включая витальные показатели, антропометрические данные, а также данные обследования систем и органов.

Всем участникам исследования выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) гепатобилиарной системы с использованием мобильного ультразвукового сканнера высокого разрешения (Mindray M7, Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co. Ltd., КНР) в соответствии с протоколом, предложенным в рамках ранее проведенных в Юго-Восточной Азии эпидемиологических исследований описторхоза [14]. Проведена оценка размеров печени, структурных особенности паренхимы печени: эхопризнаки ХК и перидуктального фиброза (увеличение перипортальной эхогенности более 3 мм вокруг внутрипеченочных желчных протоков второго порядка), а также расширение и утолщение стенки желчных протоков. Наличие образований в печени было верифицировано методами компьютерной (КТ) и (или) магнитно-резонансной томографии (МРТ) у пациентов с ХК.

Для оценки состава микробиоты кишечника проводили сбор образцов стула в специальные стерильные контейнеры, хранили при температуре -80°C до проведения анализа. Дополнительно проводили оценку образцов стула на наличие инвазии *O. felineus* (микроскопия двух образцов стула с использованием концентраторов Parasap (DiaSys Ltd., Великобритания)).

Для выделения ДНК из образцов стула у рекрутированных участников исследования использовали набор Nobias DNA Extraction Kit (ООО «Нобиа Технолоджис», Россия) с протоколом выделения, включающим в себя этап гомогенизации образца кала с помощью твердых частиц (бидбинг) и осаждения ингибиторов.

Выполнено исследование микробиоты образцов стула у пациентов с ХК и группой контроля методом ампликонного секвенирования по фрагменту V3-V4 гена *16S* рРНК. В результате проведенной пробоподготовки и секвенирования были исключены шесть образцов из-за несоответствия качества для анализа, в анализ данных исследования микробиоты включены данные по образцам 51 пациента. Секвенирование региона V4 гена бактериальной *16S* рРНК выполнено на приборе Illumina MiSeq.

Биоинформатический анализ полученных прочтений выполнен с использованием программного

обеспечения Qiime 2. Данные агрегированы в ASVs (amplicon sequence variants) с использованием плагина DADA2, таксономический анализ выполнен с применением плагина RDP classifier и базы данных таксономий Silva. Статистический анализ проведен с использованием R 4.3.3. Альфа-разнообразие оценивалось с помощью общего числа оперативных таксономических единиц (OTU), индексов разнообразия Шеннона, Chao1 и Симпсона (rbiom 1.0.3). Сравнение альфа-разнообразия между группами проводилось при помощи непараметрического теста Манна – Уитни.

Бета-разнообразие анализировалось методом непараметрического перестановочного дисперсионного анализа (PERMANOVA) при помощи матриц расстояний на основе расстояния Эйтчисона и меры Жаккара. Различия бета-разнообразия анализировались при помощи теста adonis (vegan 2.6-4). Сравнение представленности микроорганизмов между группами проводилось при помощи непараметрического теста Манна – Уитни и композиционного анализа методом выбора балансов (selbal 0.1.0) для двух групп, а также критерия Краскела – Уоллиса с последующим тестом Данна (dunn.test 1.3.6) для трех и более групп. Корреляционный анализ проводился с помощью ранговой корреляции Спирмена (Hmisc 5.1-2). Для всех статистических тестов применялась поправка на множественные сравнения Бенджамини – Хохберга. Уровень статистической значимости был выбран на уровне 0,05.

ни – Хохберга. Уровень статистической значимости был выбран на уровне 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе исследования сформированы клинические группы пациентов: пациенты с гистологически верифицированной ХК ($n = 30$) и контрольная группа ($n = 27$). В группе пациентов с ХК в 96,7% случаев была диагностирована внутривенечная локализация холангиокарциномы и только у 1 пациента – внепеченочная опухоль Клацкина. У 46,7% пациентов ХК диагностирована на I–II стадии и у 53,3% – на III–IV стадии по классификации TNM. Химиотерапия проводилась 16,7% пациентов, а хирургическое лечение – 30%. Только паллиативную помощь получали 53,3% участников исследования.

Наиболее часто встречающимися симптомами у пациентов с ХК являлись боль в животе, вздутие, положительные пузырьные симптомы Кера и Ортнера, болезненность печени при пальпации, а также значимо более высокие уровни билирубина, аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) и признаки гепатомегалии, перидуктального фиброза, дилатации желчных протоков на УЗИ.

Новообразования выявлялись на УЗИ, а также верифицировались при помощи МРТ или КТ органов брюшной полости. Все клинические данные исследуемых групп представлены в таблице.

Таблица

Клиническая характеристика исследуемых групп

Показатель	Пациенты с ХК, $n = 30$	Контрольная группа, $n = 27$	p
Демографические и анамнестические характеристики, n (%)			
Пол:			
– мужчины	18 (60,0)	14 (51,8)	>0,05
– женщины	12 (40,0)	13 (48,2)	
Возраст, лет, $Me (Q_1; Q_3)$	59,96 (54,0; 67,0)	62,8 (58,0; 68,0)	>0,05
Курение	21 (70,0)	11 (36,7)	<0,05
Средний стаж курения, лет, $Me (Q_1; Q_3)$	12,2 (0,0; 20,0)	10,8 (0,0; 20,0)	>0,05
Употребление алкоголя	15 (50,0)	11 (36,7)	>0,05
Язвенная болезнь желудка и (или) двенадцатиперстной кишки	8 (26,7)	4 (14,8)	<0,05
Гипертоническая болезнь	15 (50,0)	19 (70,4)	>0,05
Хроническая сердечная недостаточность	4 (13,3)	9 (33,3)	<0,05
Сахарный диабет 2-го типа	3 (10,0)	4 (14,8)	>0,05
Холелитиаз	8 (26,7)	2 (7,4)	<0,05
Клинические характеристики, n (%)			
Индекс массы тела, кг/см ² , $Me (Q_1; Q_3)$	26,6 (21,0; 28,4)	29,1 (23,0; 33,5)	>0,05
Лихорадка	4 (6,7)	–	–
Желтушность кожи и видимых слизистых	11 (36,7)	–	–
Гепатомегалия (пальпация печени)	14 (43,3)	4 (15,4)	<0,05
Положительные пузырьные симптомы	10 (33,3)	–	–
Биохимические маркеры, $Me (Q_1; Q_3)$			
Общий белок, г/л	67,2 (62,0; 73,0)	68,7 (63,0; 75,0)	>0,05

Показатель	Пациенты с ХК, <i>n</i> = 30	Контрольная группа, <i>n</i> = 27	<i>p</i>
Билирубин общий, мкмоль/л	54,2 (8,9; 41,0)	11,7 (6,0; 14,2)	<0,05
Билирубин прямой, мкмоль/л	28,4 (2,3; 32,0)	1,8 (0,0; 2,3)	<0,05
АЛТ, ЕД/л	61,8 (25,0; 73,0)	30,2 (14,0; 33,0)	<0,05
АСТ, ЕД/л	58,2 (32,0; 73,0)	30,5 (17,0; 42,0)	<0,05
Ультразвуковое исследование гепатобилиарной системы, <i>n</i> (%)			
Гепатомегалия	8 (26,7)	2 (7,4)	<0,05
Расширение желчных протоков	14 (46,7)	–	–
Утолщение, неровные стенки желчных протоков	7 (23,3)	1 (3,7)	<0,05
Перидуктальный фиброз	12 (40,0)	–	–

БИОИНФОРМАТИЧЕСКИЙ И СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ДАННЫХ СОСТАВА КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ

Наиболее представленными типами в микробиоте образцов стула пациентов с ХК были Firmicutes (70,1%), Bacteroidota (18,9%), Proteobacteria (5,1%), Patescibacteria (2,9%) и Actinobacteriota (1,6%). В контрольной группе преобладали Firmicutes (72,6%), Bacteroidota (13,4%), Proteobacteria (4,7%), Patescibacteria (3,6%) и Verrucomicrobiota (2,5%, рис.1, *a*). На уровне семейств у пациентов с ХК преобладали Ruminococcaceae (38,0%), Lachnospiraceae (12,5%), Bacteroidaceae (10,7%), Prevotellaceae (5,9%) и Peptostreptococcaceae (4,1%). В контрольной груп-

пе наиболее представленными семействами микроорганизмов оказались Ruminococcaceae (42,9%), Bacteroidaceae (8,3%), Lachnospiraceae (7,3%), Peptostreptococcaceae (4,7%), Oscillospiraceae (4,5%, рис. 1, *b*).

На уровне родов у пациентов с холангиокарциномой преобладали *Faecalibacterium* (34,7%), *Bacteroides* (10,7%), *Prevotella* (5,2%), неклассифицированные рода семейств Lachnospiraceae (3,1%) и Peptostreptococcaceae (2,3%). В контрольной группе наиболее представленными родами микроорганизмов оказались *Faecalibacterium* (40,5%), *Bacteroides* (8,3%), *Prevotella* (3,0%), UCG-002 (2,7%) и неклассифицированные рода семейства Peptostreptococcaceae (2,7%, рис.1, *c*).

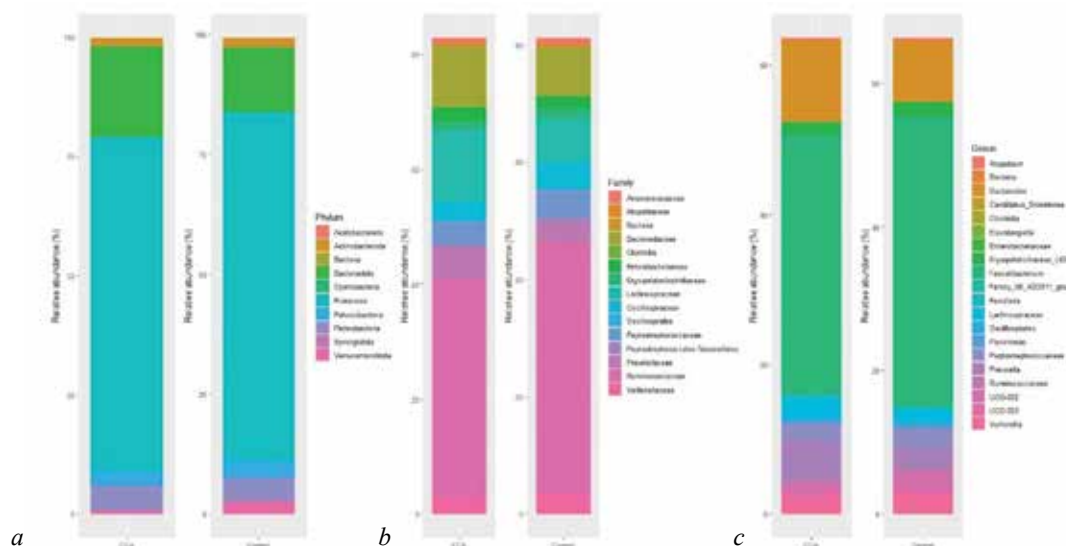


Рис. 1. Наиболее представленные таксоны микроорганизмов в образцах стула пациентов с холангиокарциномой (ССА) и в контрольной группе (Control): *a* – на уровне порядков, *b* – на уровне семейств, *c* – на уровне родов

В результате сравнительного анализа альфа-разнообразия микробиоты образцов стула не выявлено статистически значимых различий между группой

пациентов с ХК по сравнению с контрольной группой (рис. 2). При оценке бета-разнообразия различий между группами не обнаружено.

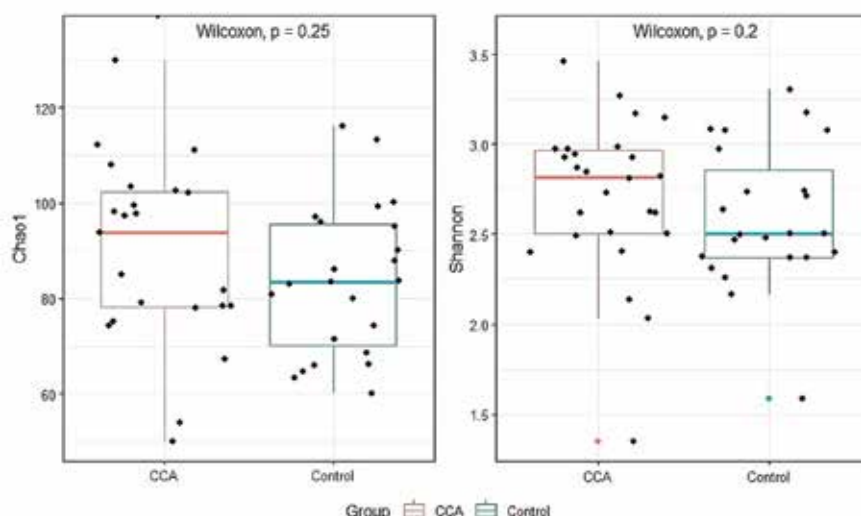


Рис. 2. Сравнения альфа-разнообразия между группами пациентов с холангиокарциномой (CCA) и контрольной группой (Control) по числу оперативных таксономических единиц (OTUs), индексов разнообразия Шеннона (Shannon), Chao1 и Симпсона (Simpson): p рассчитано с помощью непараметрического теста Манна – Уитни

С помощью теста Манна – Уитни были определены бактерии (28 таксонов), представленность которых статистически значимо отличалась в группе пациентов с ХК относительно контрольной группы. Выявлено, что ХК ассоциирована с увеличением представленности бактерий порядков Lachnospirales, Clostridiales, Rhodospirillales, семейств Lachnospiraceae, Tannerellaceae, Clostridiaceae, неклассифицированных Rhodospirillales и Bacteroidales в сравнении с контролем. Кишечная микробиота участников контрольной группы характеризовалась более высоким содержанием бактерий семейства Staphylococcaceae и родов *Staphylococcus*, *Finegoldia*. На уровне родов в образцах микробиоты пациентов с ХК отме-

чено более высокое содержание [*Ruminococcus*] *torques* group, *Dorea*, unclassified Lachnospiraceae, CAG-56, *Agathobacter*, *Clostridium sensu stricto* 1, uncultured Rhodospirillales, *Subdoligranulum*, CAG-352, *Anaerostipes*, *Parabacteroides*, uncultured Bacteroidales, *Anaerovoracaceae* Family XIII AD3011 group, *Oscillospiraceae* NK4A214 group, *Lachnospiraceae* NK4A136 group.

Также мы использовали метод выбора балансов с признаком пола в качестве ковариаты для снижения обнаружения ложноположительных результатов. Мы считали значимыми только те бактерии, которые находились в глобальном балансе ($R^2 = 0,726$; $p = 0,006$, рис. 3).

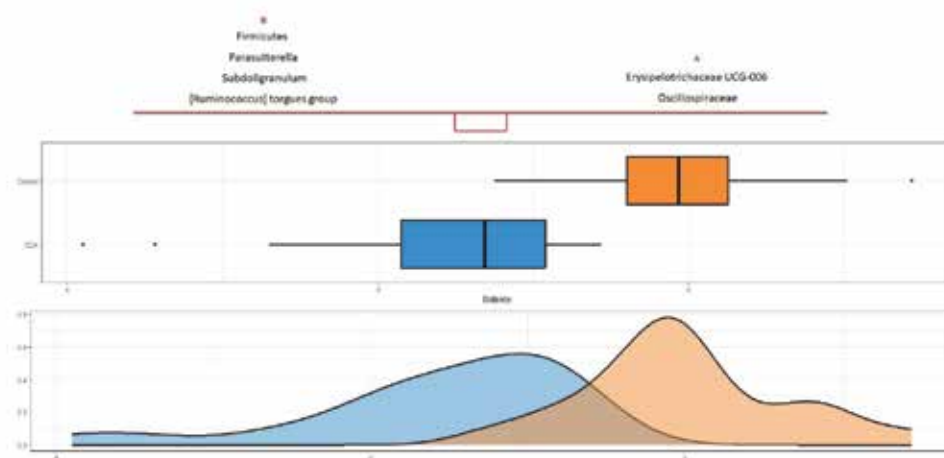


Рис. 3. Выбор балансов микроорганизмов в образцах на уровне родов. Представленные в верхней части графика бактерии оказывают влияние на изменение глобального баланса микроорганизмов в образцах. На средней и нижней частях представлены графики типа «ящики-с-усами» и кривые плотности распределения балансов для групп пациентов с ХК (CCA, синий цвет) и контрольной группой (Control, оранжевый цвет)

Также, предполагая совместное влияние нескольких бактериальных родов на баланс микроорганизмов в образцах, мы провели корреляционный анализ между бактериями, попавшими в глобальный баланс. Статистически значимая средняя корреляционная связь была обнаружена между бактериями родов [*Ruminococcus*] *torques* group и *Subdoligranulum* ($r = 0,56$; $p < 0,0001$), которые изменяли баланс микроорганизмов в меньшую сторону.

Внутри группы пациентов с ХК мы исследовали различия относительной представленности бактерий в зависимости от клинических признаков (наличие вредных привычек, сопутствующие заболевания, проводимое лечение, локализация и гистологическая характеристика опухоли, макроскопические характеристики печени и желчных протоков). Так, у пациентов с внутривенной локализацией опухоли наблюдалось значимое повышение представленности бактерий рода *Clostridia* UCG-014 ($p = 0,023$), у пациентов с III–IV стадией заболевания значимо снижалось содержание бактерий рода *Odoribacter* ($p = 0,012$). У пациентов с анапластическим раком, подтвержденным с помощью гистологического исследования, значимо повышалось содержание представителей рода *Saccharimonadaceae* ($p = 0,029$), неклассифицированных родов семейства *Rhizobiaceae* ($p = 0,036$) и рода *Faecalibacterium* ($p = 0,043$) относительно пациентов с другими типами рака. Также значимое повышение представленности бактерий рода *Agathobacter* наблюдалось у пациентов с расширением печеночных протоков ($p = 0,022$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании впервые выполнено исследование состава кишечной микробиоты с использованием метода секвенирования бактериальной 16S рРНК с участием российской популяции пациентов с холангиокарциномой. В исследуемой нами выборке в большинстве случаев была диагностирована внутривенная локализация холангиокарциномы, у более половины пациентов диагноз установлен на III–IV стадии по TNM. Клинические симптомы соответствовали течению заболевания.

В результате исследования выявлено, что состав микробиоты кишечника у пациентов с ХК в сравнении с контрольной группой характеризуется изменениями количественной представленности отдельных сообществ микроорганизмов без значимых различий альфа- и бета-разнообразия.

Результаты зарубежных исследований демонстрируют различия в составе микробиоты кишечника пациентов с раком желчевыводящих путей и

здоровыми участниками. Однако при обобщении данных результатов в настоящее время не выявлено общей тенденции к изменению определенных групп микроорганизмов и относительно характерного микробного профиля при ХК, что, вероятно, связано с различием методологических подходов. Следует отметить, что в нашем исследовании выявлены некоторые модификации представленности микроорганизмов, сопоставимые с результатами аналогичных предыдущих исследований. Так, в двух исследованиях отмечено изменение представленности рода *Bacteroides* у пациентов с ХК и ГЦК [15, 16]. Бактерии рода *Bacteroides* являются доминирующими представителями нормальной кишечной микробиоты и выполняют различные функции, направленные на поддержание гомеостаза кишечника [17]. Однако отдельные виды рода *Bacteroides*, например *Bacteroides fragilis*, могут играть роль в патогенезе различных заболеваний и канцерогенеза [18, 19]. В исследовании Т. Deng и соавт. (2022) также выявлена ассоциация с увеличением представленности неклассифицированной группы *Lachnospiraceae* NK4A136 [15].

В другом исследовании также отмечено увеличение *Parabacteroides* в образцах кишечной микробиоты у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой [20]. Микробиота кишечника пациентов на ранних стадиях ГЦК характеризовалась снижением бактерий, продуцирующих бутират, и увеличением продуцирующих липополисахариды микроорганизмов в сравнении с образцами контрольной группы [20]. Показано, что высокие уровни липополисахаридов активируют путь NF-κB, продуцируют провоспалительные цитокины (TNFα, IL-6 и IL-1) и приводят к воспалительному и окислительному повреждению печени, способствуя развитию онкологических заболеваний гепатобилиарной системы [21–23].

Результаты оценки индексов разнообразия кишечной микробиоты по данным различных исследований неоднородны. Так, по результатам систематического обзора исследований, направленных на изучение кишечной микробиоты у пациентов с холангиокарциномой, показано, что в большинстве публикаций индекс альфа-разнообразия значимо не различался в сравнении с контролем, в двух исследованиях отмечено снижение и в одном – увеличение таксономического разнообразия [24]. При исследовании биоптатов печени показано, что образцы околоопухолевых участков и ткани ГЦК имели более высокое бактериальное разнообразие в сравнении с непораженными участками печени [25].

В результате оценки микробиоты кишечника с использованием метода выбора балансов нами

выявлен ряд бактерий, оказывающих влияние на изменение глобального баланса микроорганизмов в образцах. Для пациентов с ХК характерным являлся профиль микробиоты с увеличением представленности [*Ruminococcus*] *torques* group, *Subdoligranulum*, *Parasutterella*, *unclassified Firmicutes*. В предыдущих исследованиях отмечено, что представленность бактерий рода *Subdoligranulum*, напротив, у пациентов с заболеваниями печени снижена в сравнении со здоровыми участниками [26–28]. Бактерии рода *Parasutterella* участвуют в метаболизме желчных кислот [29].

Исследование микробиоты кишечника является сложной задачей, что связано со множеством внутренних и внешних факторов, влияющих на состав сообществ микроорганизмов, и требует тщательного планирования исследований. К ограничениям нашего исследования следует отнести небольшой размер выборки, а также однократную оценку микробиоты в образце стула.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования выявлен ряд значимых различий в представленности бактерий у пациентов с холангиокарциномой в сравнении с участниками контрольной группы. Учитывая результаты предыдущих исследований, такие микроорганизмы, как *Bacteroides* и *Lachnospiraceae* *NK4A136* group, могут являться потенциальными микробными маркерами развития ХК. Таким образом, дальнейшие исследования кишечной микробиоты представляют перспективу для разработки неинвазивных инструментов ранней диагностики ХК.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Banales J.M., Cardinale V., Carpino G., Marzioni M., Andersen J.B., Invernizzi P. et al. Expert consensus document: Cholangiocarcinoma: current knowledge and future perspectives consensus statement from the European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENS-CCA). *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2016;13(5):261–280. DOI: 10.1038/nrgastro.2016.51
2. WHO's Global Health Estimates: Life expectancy and leading causes of death and disability. 2020. URL: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates>
3. Fedorova O.S., Kovshirina Y.V., Kovshirina A.E., Fedotova M.M., Deev I.A., Petrovskiy F.I. et al. Opisthorchis felinus infection and cholangiocarcinoma in the Russian Federation: A review of medical statistics. *Parasitol. Int.* 2017;66(4):365–371. DOI: 10.1016/j.parint.2016.07.010.
4. Palmer W.C., Patel T. Are common factors involved in the pathogenesis of primary liver cancers? A meta-analysis of risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J. Hepatol.* 2012;57(1):69–76. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.02.022.
5. Uddin M.H., Li S., Jin Y., Choi M.H., Jang J.J., Hong S.T. C3H/He mice as an incompatible cholangiocarcinoma model by clonorchis sinensis, Dicyclanil and N-Nitrosodimethylamine. *Korean J. Parasitol.* 2016;54(3):281–289. DOI: 10.3347/kjp.2016.54.3.281.
6. Woo H., Han J.K., Kim J.H., Hong S.T., Uddin M.H., Jang J.J. In vivo monitoring of development of cholangiocarcinoma induced with C. sinensis and N-nitrosodimethylamine in Syrian golden hamsters using ultrasonography and magnetic resonance imaging: a preliminary study. *Eur. Radiol.* 2017;27(4):1740–1747. DOI: 10.1007/s00330-016-4510-4.
7. Meng C., Bai C., Brown T.D., Hood L.E., Tian Q. Human gut microbiota and gastrointestinal cancer. *Genomics Proteomics Bioinformatics.* 2018;16(1):33–49. DOI: 10.1016/j.gpb.2017.06.002.
8. Adolph T.E., Grander C., Moschen A.R., Tilg H. Liver-microbiome axis in health and disease. *Trends Immunol.* 2018;39(9):712–723. DOI: 10.1016/j.it.2018.05.002.
9. Tang R., Wei Y., Li Y., Chen W., Chen H., Wang Q. et al. Gut microbial profile is altered in primary biliary cholangitis and partially restored after UDCA therapy. *Gut.* 2018;67(3):534–541. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313332.
10. Ni J., Huang R., Zhou H., Xu X., Li Y., Cao P. et al. Analysis of the relationship between the degree of dysbiosis in gut microbiota and prognosis at different stages of primary hepatocellular carcinoma. *Front. Microbiol.* 2019;10:1458. DOI: 10.3389/fmicb.2019.01458.
11. Imhann F., Vich Vila A., Bonder M.J., Fu J., Gevers D., Visschedijk M.C. et al. Interplay of host genetics and gut microbiota underlying the onset and clinical presentation of inflammatory bowel disease. *Gut.* 2018;67(1):108–119. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312135.
12. Sripa B., Deenonpoe R., Brindley P.J. Co-infections with liver fluke and Helicobacter species: A paradigm change in pathogenesis of opisthorchiasis and cholangiocarcinoma? *Parasitol. Int.* 2017;66(4):383–389. DOI: 10.1016/j.parint.2016.11.016.
13. Chng K.R., Chan S.H., Ng A.H.Q., Li C., Jusakul A., Bertrand D. et al. Tissue microbiome profiling identifies an enrichment of specific enteric bacteria in *Opisthorchis viverrini* associated cholangiocarcinoma. *EBio Medicine.* 2016;8:195–202. DOI: 10.1016/j.ebiom.2016.04.034.
14. Sripa B., Bethony J.M., Sithithaworn P., Kaewkes S., Mairiang E., Loukas A. et al. Opisthorchiasis and opisthorchis-associated cholangiocarcinoma in Thailand and Laos. *Acta Trop.* 2011;120:S158–S168. DOI: 10.1016/j.actatropica.2010.07.006.
15. Deng T., Li J., He B., Chen B., Liu F., Chen Z. et al. Gut microbiome alteration as a diagnostic tool and associated with inflammatory response marker in primary liver cancer. *Hepatol. Int.* 2022;16(1):99–111. DOI: 10.1007/s12072-021-10279-3.
16. Zhang T., Zhang S., Jin C., Lin Z., Deng T., Xie X. et al. A Predictive model based on the gut microbiota improves the diagnostic effect in patients with cholangiocarcinoma. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2021;11:751795. DOI: 10.3389/fcimb.2021.751795.
17. Zafar H., Saier M.H. Jr. Gut bacteroides species in health and disease. *Gut Microbes.* 2021;13(1):1–20. DOI: 10.1080/19490976.2020.1848158.

18. 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.
19. Mármol I., Sánchez-de-Diego C., Pradilla Dieste A., Cerrada E., Rodríguez Yoldi M.J. Colorectal carcinoma: a general overview and future perspectives in colorectal cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18(1):197. DOI: 10.3390/ijms18010197.
20. Ren Z., Li A., Jiang J., Zhou L., Yu Z., Lu H. et al. Gut microbiome analysis as a tool towards targeted non-invasive biomarkers for early hepatocellular carcinoma. *Gut.* 2019;68(6):1014–1023. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-315084.
21. Dapito D.H., Mencin A., Gwak G.Y., Pradere J.P., Jang M.K., Mederacke I. et al. Promotion of hepatocellular carcinoma by the intestinal microbiota and TLR4. *Cancer Cell.* 2012;21(4):504–516. DOI: 10.1016/j.ccr.2012.02.007.
22. Darnaud M., Faivre J., Moniaux N. Targeting gut flora to prevent progression of hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.* 2013;58(2):385–387. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.08.019.
23. Nolan J.P. The role of intestinal endotoxin in liver injury: a long and evolving history. *Hepatology.* 2010;52(5):1829–1835. DOI: 10.1002/hep.23917.
24. Lederer A.K., Rasel H., Kohnert E., Kreutz C., Huber R., Badr M.T. et al. Gut Microbiota in Diagnosis, Therapy and Prognosis of Cholangiocarcinoma and Gallbladder Carcinoma-A Scoping Review. *Microorganisms.* 2023;11(9):2363. DOI: 10.3390/microorganisms11092363.
25. Huang J.H., Wang J., Chai X.Q., Li Z.C., Jiang Y.H., Li J. et al. The Intratumoral bacterial metataxonomic signature of hepatocellular carcinoma. *Microbiol. Spectr.* 2022;10(5):e0098322. DOI: 10.1128/spectrum.00983-22.
26. Bajaj J.S., Hylemon P.B., Ridlon J.M., Heuman D.M., Daita K., White M.B. et al. Colonic mucosal microbiome differs from stool microbiome in cirrhosis and hepatic encephalopathy and is linked to cognition and inflammation. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2012;303(6):G675–G685. DOI: 10.1152/ajpgi.00152.2012.
27. Qin N., Yang F., Li A., Prifti E., Chen Y., Shao L. et al. Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis. *Nature.* 2014;513(7516):59–64. DOI: 10.1038/nature13568.
28. Louis S., Tappu R.M., Damms-Machado A., Huson D.H., Bischoff S.C. Characterization of the gut microbial community of obese patients following a weight-loss intervention using whole metagenome shotgun sequencing. *PLoS One.* 2016;11(2):e0149564. DOI: 10.1371/journal.pone.0149564.
29. Ju T., Kong J.Y., Stothard P., Willing B.P. Defining the role of *Parasutterella*, a previously uncharacterized member of the core gut microbiota. *ISME. J.* 2019;13:1520–1534. DOI: 10.1038/s41396-019-0364-5.

Вклад авторов

Федорова О.С. – окончательное утверждение для публикации рукописи. Ковширина А.Е. – обоснование рукописи, разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных. Соколова Т.С. – разработка концепции и дизайна. Куленич В.В. – анализ и интерпретация данных. Огородова Л.М. – проверка критически важного интеллектуального содержания.

Информация об авторах

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>

Ковширина Анна Евгеньевна – ассистент, кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, СибГМУ, г. Томск, anna.evgenjevna.kovshirina@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6116-8323>

Соколова Татьяна Сергеевна – канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней, СибГМУ, г. Томск, sokolova.ts@ssmu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1085-0733>

Куленич Виктория Владимировна – лаборант-исследователь, научно-образовательная лаборатория «Живая лаборатория популяционных исследований», СибГМУ, г. Томск, kulenich.vv@ssmu.ru, <https://orcid.org/0009-0000-7416-5017>

Огородова Людмила Михайловна – д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, кафедра факультетской педиатрии с курсом детских болезней, СибГМУ, г. Томск, ogorodova.lm@ssmu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2962-1076>

(✉) **Федорова Ольга Сергеевна**, olga.sergeevna.fedorova@gmail.com.

Поступила в редакцию 15.10.2024;
одобрена после рецензирования 23.10.2024;
принята к публикации 28.11.2024

УДК 616-053.32-053.36-07:314/316
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-114-123>

Перинатальные и социальные предикторы, определяющие состояние здоровья недоношенных детей в раннем детском возрасте: результаты когортного многоцентрового исследования

Ходкевич П.Е.^{1,2}, Федорова О.С.¹, Куликова К.В.³, Деев И.А.⁴

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

² Детская больница № 1
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 4

³ Областной перинатальный центр (ОПЦ) им. И.Д. Евтушенко
Россия, 634063, г. Томск, ул. Ивана Черных, 96/1

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет (РНИМУ) им. Н.И. Пирогова
Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1

РЕЗЮМЕ

Цель. Установить перинатальные и социальные предикторы, определяющие состояние здоровья недоношенных детей в раннем детском возрасте в зависимости от массы тела при рождении.

Материалы и методы. Публикация является частью когортного проспективного наблюдательного исследования недоношенных новорожденных, инициированного в г. Томске в 2014 г. (Деев И.А., Куликова К.В., Кобякова О.С. и др., 2016). Основную группу составили 226 недоношенных новорожденных (с низкой массой тела (НМТ) – 78, с очень низкой массой тела (ОНМТ) – 76, с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) – 72 ребенка), в группу контроля включены 76 здоровых младенцев. Период катамnestического наблюдения – 3 года, периодичность обследования – 12 мес.

Результаты. Установлено, что 57,1% ($n = 36$) детей с ЭНМТ, 34,9% ($n = 23$) детей с ОНМТ и 32,9% ($n = 23$) детей с НМТ при рождении имели «улучшение» состояния здоровья (переход из IV и V групп здоровья в III, а также переход из III группы здоровья во II на последующих визитах) в раннем детском возрасте. Предикторами благоприятного клинического прогноза являлись наличие сибсов (для основной группы отношение шансов (ОШ) 2,6 [95%-й доверительный интервал (ДИ) 1,3–5,3], $p = 0,006$, для детей с ЭНМТ при рождении ОШ = 8,4 [95%-й ДИ 1,0–69,6], $p = 0,045$) и наличие высшего образования у матери (для детей с ОНМТ при рождении ОШ = 3,9 [95%-й ДИ 1,2–12,2], $p = 0,018$ и с НМТ при рождении ОШ = 3,4 [95%-й ДИ 1,2–9,9], $p = 0,025$). Также установлены перинатальные и социальные предикторы развития патологических отклонений по разным функциональным системам в зависимости от массы тела при рождении в раннем детском возрасте: задержка внутриутробного развития, внутрижелудочковое кровоизлияние, тяжелая анемия в неонатальном периоде, ожирение у матери, курение матери, возраст родителей более 35 лет, отсутствие высшего образования у матери.

Заключение. Таким образом, в целях реализации стратегии здоровьесбережения в группе недоношенных детей, особенно с ЭНМТ при рождении, улучшение состояния здоровья может быть достигнуто воздействием на управляемые социальные факторы.

Ключевые слова: здоровье, недоношенные дети, социальные предикторы

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. Информированное согласие на участие ребенка в исследовании подписано законными представителями. Исследование одобрено локальным этическим комитетом СибГМУ (протокол № 7937 от 28.10.2019).

Для цитирования: Ходкевич П.Е., Федорова О.С., Куликова К.В., Деев И.А. Перинатальные и социальные предикторы, определяющие состояние здоровья недоношенных детей в раннем детском возрасте: результаты когортного многоцентрового исследования. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(1):114–123. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-114-123>.

Perinatal and social predictors of early childhood health in preterm infants: multicenter cohort study results

Khodkevich P.E.^{1,2}, Fedorova O.S.¹, Kulikova K.V.³, Deev I.A.⁴

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

² Children's Hospital No. 1
4, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

³ I.D. Evtushenko Regional Perinatal Center
96/1, I. Chernykh Str., Tomsk, 634063, Russian Federation

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University
1, Ostrovityanova Str., Moscow, 117997, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To identify perinatal and social predictors that determine the health of premature infants in early childhood, based on their birth weight.

Materials and methods. This publication is part of a cohort prospective observational study of premature infants that was initiated in Tomsk in 2014 (Deev I.A., Kulikova K.V., Kobyakova O.S. et al., 2016). The main group consisted of 226 premature infants: 78 infants with low birth weight (LBW), 76 — very low birth weight (VLBW), and 72 — extremely low birth weight (ELBW), while a control group included 76 term infants. The follow-up period was 3 years, with examinations conducted every 12 months.

Results. The study found that 57.1% ($n = 36$) of ELBW infants, 34.9% ($n = 23$) of VLBW infants, and 32.9% ($n = 23$) of LBW infants showed an “improvement” in their health during early childhood (transition from health groups IV and V to III, as well as transition from health group III to II at subsequent visits). The presence of siblings (for the main group OR = 2.6 [95% CI 1.3–5.3], $p = 0.006$, for children with ELBW OR = 8.4 [95% CI 1.0–69.6], $p = 0.045$) and the mother's higher education (for children with VLBW OR = 3.9 [95% CI 1.2–12.2], $p = 0.018$ and with LBW OR = 3.4 [95% CI 1.2–9.9], $p = 0.025$) were identified as predictors of a favorable clinical prognosis. Perinatal and social predictors associated with the development of pathological abnormalities included intrauterine growth retardation, intraventricular hemorrhage, severe anemia in the neonatal period, maternal obesity, maternal smoking, parental age over 35 years, and lack of higher education for the mother.

Conclusion. To implement a health-preserving strategy for the group of premature infants, especially those with ELBW, health improvement can be achieved by addressing controllable social factors.

Keywords: health, premature infants, social predictors

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 declare no sources of funding.

Conformity with the principles of ethics. Informed consent for the child's participation in the study was signed by legal representatives. The study was approved by the local Ethics Committee at Siberian State Medical University (Protocol No.7937 of 28.10.2019).

For citation: Khodkevich P.E., Fedorova O.S., Kulikova K.V., Deev I.A. Perinatal and social predictors of early childhood health in preterm infants: multicenter cohort study results. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(1):114–123. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-114-123>.

ВВЕДЕНИЕ

Стратегия здоровьесбережения является приоритетным направлением медицины. Данный подход пропагандирует необходимость прегравидарной подготовки, так как здоровье человека во многом определяется течением ante-, intra- и неонатального периодов жизни и, согласно теории «фетального программирования», результируется совокупностью генетической программы под влиянием перинатальных факторов [1–3]. В этой связи с позиции здоровьесбережения наиболее уязвимой группой являются недоношенные новорожденные, особенно с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела при рождении (ЭНМТ). Данная когорта детей относится к группе риска по развитию многих заболеваний как в неонатальном периоде, так и в более старшем возрасте [4–7].

По результатам ряда исследований установлены лабораторные, инструментальные и клинические предикторы неблагоприятного клинического прогноза недоношенных новорожденных в неонатальном периоде [8, 9]. Также в современной литературе описан ряд исследований, определяющих перинатальные факторы риска развития хронической патологии у детей с ОНМТ и ЭНМТ при рождении в раннем детском возрасте. Однако данные исследования немногочисленны и чаще ограничены исследованием одной из функциональных систем организма [5]. При этом выявление предикторов благоприятного клинического прогноза, ассоциированных со снижением заболеваемости и отсутствием обострений хронических заболеваний, может являться действенным инструментом в укреплении здоровья в популяции недоношенных детей.

Таким образом, нами спланировано и проведено исследование, цель которого – установить перинатальные и социальные предикторы, определяющие состояние здоровья недоношенных детей в раннем детском возрасте в зависимости от массы тела при рождении.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данная работа является частью когортного проспективного наблюдательного исследования недоношенных новорожденных, инициированного

в г. Томске в 2014 г. [10]. В исследование включены данные 302 детей, рожденных в 2014–2020 гг. в ОГАУЗ «Томский областной перинатальный центр им. И.Д. Евтушенко» и ОГАУЗ «Родильный дом № 4» г. Томска. После подписания информированного согласия законными представителями на участие ребенка в исследовании, исследуемого включали в одну из групп наблюдений. Методология исследования, критерии включения и исключения, результаты этической экспертизы, схема исследования, а также клиническая характеристика детей по группам наблюдения в период новорожденности опубликованы ранее [7, 11]. Проведены четыре очных визита: визит 0 (период новорожденности), визит 1 (в возрасте одного года), визит 2 (в возрасте 2 лет) и визит 3 (в возрасте 3 лет).

В статье представлен анализ анамнестических данных родителей (социально-экономическое положение, образование, состояние здоровья, антропометрические данные, наличие вредных привычек, прием лекарственных препаратов) и групп здоровья детей согласно Приказу Минздрава РФ от 30 декабря 2003 г. № 621 «О комплексной оценке состояния здоровья детей». Согласно заключениям узких врачей-специалистов и врачебных комиссий по данным медицинской документации (карт формы 112/у), установлены врачебно-верифицированные диагнозы (недостаточность питания, ожирение, транзиторный гипотиреоз, бронхолегочная дисплазия, миопия, астигматизм, открытый артериальный проток, отставание в психомоторном развитии, тугоухость и др.). При оценке динамики состояния здоровья наблюдаемых проводилось сравнение группы здоровья на настоящем визите с предыдущим.

При отнесении ребенка к более благоприятной группе здоровья (например, переход из IV в III группу здоровья, из III во II), а также сохранении I, II или III группы здоровья при отсутствии обострения и декомпенсации хронических заболеваний случай был зафиксирован как благоприятный клинический исход. Неблагоприятный клинический прогноз фиксировался при отнесении ребенка на последующих визитах из группы здоровья I и II в III, а также при наличии декомпенсации и обострении хронических заболеваний.

Статистический анализ проводился с помощью пакета программ Statistica for Windows 13.0. Количественные данные описывались при помощи среднего арифметического значения и стандартного отклонения $M \pm SD$. Для качественных данных определено абсолютное значение и процентное соотношение. Для оценки различия количественных данных был использован U -критерий Манна – Уитни. При сравнении частот качественных признаков был использован критерий χ^2 Пирсона (с поправкой Йетса при количестве значений менее 10). Разница значений считалась статистически значимой при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В основную группу включены 226 недоношенных новорожденных (с низкой массой тела (НМТ) – 78 детей, с ОНМТ – 76, с ЭНМТ – 72 ребенка), в группу контроля – 76 здоровых младенцев. Основную группу на момент начала исследования составляли 123 мальчика (54%) и 103 девочки (46%), группу контроля – 57 мальчиков (75%) и 19 девочек (25%). По основным антропометрическим параметрам при рождении и сроку гестации все подгруппы

между собой имели статистически значимые различия, также установлены статистически значимые различия по гендерному признаку между группой контроля и основной группой, группы недоношенных новорожденных между собой по полу были сопоставимы [7].

При распределении детей изучаемой когорты по группам здоровья в зависимости от массы тела при рождении установлено, что на момент визита 0 среди недоношенных детей с НМТ преобладала II группа здоровья ($n = 46$, 58,9%) что статистически значимо чаще, чем среди новорожденных с ОНМТ ($n = 24$, 31,6%; $p < 0,001$). В группе с ЭНМТ при рождении статистически значимо чаще встречались дети с III–IV группами здоровья, чем среди недоношенных новорожденных других групп. На протяжении всего периода наблюдения дети с массой тела при рождении менее 1 000 г, включенные в исследование, статистически значимо реже имели II группу здоровья, чем дети остальных групп наблюдения, и статистически значимо чаще относились к III–IV группам диспансерного наблюдения, чем дети с НМТ и ОНМТ при рождении (табл. 1).

Таблица 1

Распределение детей, включенных в исследование, по группам здоровья в зависимости от массы тела при рождении и возраста, % (n)					
Показатель	Группа здоровья	НМТ	ОНМТ	ЭНМТ	Контроль
Визит 0	I	0 (0)	0 (0)	0 (0)	67,1 (51)
	II	58,9 (46)	31,6* (24)	0 (0)	32,9 (25)
	III	37,1 (29)	61,8* (47)	45,8 (33)	0 (0)
	IV	1,3 (1)	5,3 (4)	37,5** (27)	0 (0)
	V	2,6 (2)	1,3 (1)	16,7** (12)	0 (0)
Визит 1	I	7,1 (5)	1,5 (1)	0 (0)	57,1** (40)
	II	58,6 (41)	33,3 (22)	7,9# (5)	31,8 (20)
	III	28,6 (20)	53,0## (35)	55,6## (35)	4,8 (3)
	IV	5,7 (4)	12,2 (8)	33,3# (21)	0 (0)
	V	0 (0)	0 (0)	3,2 (2)	0 (0)
Визит 2	I	9,8 (4)	5,6 (2)	0 (0)	8,3 (1)
	II	53,7 (22)	41,7 (15)	20,5## (9)	83,3 (10)
	III	26,8 (11)	30,6 (11)	43,2 (19)	8,3 (1)
	IV	9,8 (4)	19,4 (7)	36,4* (16)	0 (0)
	V	0 (0)	2,8 (1)	0 (0)	0 (0)
Визит 3	I	10,5 (4)	8,6 (3)	0 (0)	8,3 (1)
	II	60,5 (23)	45,7 (16)	27,3## (12)	75,0 (9)
	III	21,1 (8)	31,4 (11)	47,7* (21)	16,7 (2)
	IV	5,3 (2)	14,3 (5)	22,7 (10)	0 (0)
	V	0 (0)	0 (0)	2,3 (1)	0 (0)

* $p < 0,05$ при сравнении с группой НМТ при рождении; ** $p < 0,05$ при сравнении с группами НМТ и ОНМТ при рождении; # $p < 0,05$ при сравнении группами контроля, НМТ и ОНМТ при рождении; ## $p < 0,05$ при сравнении с группами контроля и НМТ при рождении. Используются критерии χ^2 Пирсона.

В ходе исследования проведен анализ распространенности патологических отклонений по основным функциональным системам организма. При изучении распространенности недостаточно-

сти питания как одной из частых патологий раннего детского возраста среди недоношенных детей изучаемой выборки установлено, что в возрасте 1 года дети с ОНМТ ($n = 9$, 13,6%; $p = 0,017$) и ЭНМТ

($n = 18, 28,6\%$; $p < 0,001$) при рождении статистически значимо чаще имели данное отклонение, чем дети из группы контроля ($n = 1, 1,6\%$). В возрасте 2 и 3 лет статистически значимых различий по наличию недостаточности питания между недоношенными детьми в зависимости от массы тела при рождении не отмечено, среди детей группы контроля данное отклонение на визитах 2 и 3 не зафиксировано (табл. 2).

В ходе исследования установлено, что дети с ЭНМТ при рождении статистически значимо чаще имели отклонения со стороны нервной системы (задержка психомоторного развития, синдром двигательных нарушений, гипертензионный синдром, детский церебральный паралич), чем дети других групп в возрасте 1 года и 2 лет. В возрасте 3 лет различий по распространенности неврологической патологии между группами не выявлено. При изучении распространенности эндокринной патологии (чаще всего представленной транзиторным гипотиреозом) среди детей, продолжающих катамнестическое наблюдение, выявлено, что новорожденные с ЭНМТ при рождении чаще имели данную патологию, чем дети других групп во время проведения всех очных визитов (см. табл. 2).

При анализе данных по наличию отклонений со стороны органа зрения среди детей изучаемой когорты в раннем детском возрасте выявлено, что на момент визита 1 дети с ЭНМТ ($n = 31, 49,2\%$) при рождении статистически значимо чаще имели офтальмологическую патологию (ретинопатию недоношенных, миопию тяжелой степени, астигматизм и др.), чем дети с НМТ ($n = 9, 12,9\%$; $p < 0,001$) и ОНМТ ($n = 7, 10,6\%$; $p < 0,001$). В возрасте 2 лет различий между группами не установлено. На визите 3 офтальмологическая патология встречалась статистически значимо чаще среди детей с ЭНМТ ($n = 12,$

$27,3\%$), чем среди детей с НМТ при рождении ($n = 2, 5,3\%$; $p = 0,019$).

Основной патологией легких среди недоношенных детей, включенных в исследование, на протяжении всего периода наблюдения, являлась бронхо-легочная дисплазия (БЛД). Дети с ЭНМТ при рождении чаще имели данный диагноз, чем недоношенные дети других групп на протяжении раннего детского возраста. В возрасте одного года анемию разной степени тяжести, по результатам исследования, имели 26 детей ($37,1\%$) с НМТ, 29 детей ($43,9\%$) с ОНМТ и 21 ребенок ($33,3\%$) с ЭНМТ при рождении, что статистически значимо чаще, чем среди детей группы контроля – 4 ($6,4\%$; $p < 0,001$). При изучении распространенности заболеваний сердечно-сосудистой системы (врожденные пороки сердца, кроме открытого артериального протока, аритмии), желудочно-кишечного тракта (хронические запоры, заболевания желчевыводящих путей, функциональные расстройства кишечника и др.) и мочеполовой системы (гипоспадии, врожденные пороки почек, кисты семенного канатика, синехии малых половых губ и др.) статистически значимых различий между группами в раннем детском возрасте не установлено [7].

На момент завершения катамнестического наблюдения $27,3\%$ ($n = 12$) детей с ЭНМТ при рождении имели инвалидизирующее заболевание, что статистически значимо чаще, чем среди детей с НМТ ($n = 2, 5,3\%$; $p = 0,019$) и ОНМТ при рождении ($n = 1, 2,9\%$; $p = 0,010$). По результатам нашего исследования, масса тела при рождении менее $1\ 000$ г увеличивала вероятность наличия инвалидности в возрасте 3 лет в 9 раз при сравнении с недоношенными детьми с массой тела при рождении от $1\ 000$ до $2\ 500$ г (отношение шансов (ОШ) $8,8$ [95%-й доверительный интервал (ДИ) $2,3$ – $33,2$], $p < 0,001$). Ни один ребенок из группы контроля не имел инвалидизирующего заболевания.

Таблица 2

Структура патологических отклонений у детей, включенных в исследование, в зависимости от массы тела при рождении, в раннем детском возрасте										
Показатель	Основная группа		Группа НМТ		Группа ОНМТ		Группа ЭНМТ		Группа контроля	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
1 год										
Недостаточность питания	34 [#]	17,1	7	10	9 [#]	13,6	18 [#]	28,6	1	1,6
Патология сердечно-сосудистой системы	42	21,1	15	21,4	12	18,2	15	23,8	0	0
Патология нервной системы	48	24,1	15 [#]	21,4	12	18,2	21 [#]	33,3	4	6,4
Эндокринная патология	104	52,3	15	21,4	37*	56,1	52**	82,5	3	4,8
Офтальмологическая патология	47 [#]	23,6	9	12,9	7	10,6	31**	49,2	6	9,5
Патология легких	38	19,1	1	1,4	4	6,1	33***	52,4	0	0
Патология мочеполовой системы	27	13,6	10	14,3	12	18,2	5	7,9	0	0
Патология желудочно-кишечного тракта	10	5,0	3	4,3	3	4,6	4	6,4	0	0
Анемия	76 [#]	38,2	26 [#]	37,1	29 [#]	43,9	21 [#]	33,3	4	6,4

Показатель	Основная группа		Группа НМТ		Группа ОНМТ		Группа ЭНМТ		Группа контроля	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
2 года										
Недостаточность питания	20	16,5	5	12,2	3	8,3	12	27,3	0	0
Патология сердечно-сосудистой системы	16	13,2	5	12,2	2	5,6	9	20,5	0	0
Патология нервной системы	48	39,7	11	26,8	12	33,3	25***	56,8	0	0
Эндокринная патология	51	42,2	7	17,1	13	36,1	31**	70,5	2	16,7
Офтальмологическая патология	21	17,4	4	9,8	3	8,3	14	31,8	1	8,3
Патология легких	16	13,2	0	0	4	11,1	12	27,3	0	0
Патология мочеполовой системы	9	7,4	2	4,9	4	11,1	3	6,8	1	8,3
Патология желудочно-кишечного тракта	22	18,2	7	17,1	7	19,4	8	18,2	1	8,3
3 года										
Недостаточность питания	8	6,8	0	0	4	11,4	4	9,1	0	0
Патология сердечно-сосудистой системы	11	9,4	2	5,3	3	8,6	6	13,6	0	0
Патология нервной системы	40	34,2	10	26,3	10	28,6	20	45,5	3	25,0
Эндокринная патология	40	34,2	7	18,4	10	28,7	24**	54,6	2	16,7
Офтальмологическая патология	18	15,4	2	5,3	4	11,4	12*	27,3	0	0
Патология легких	5	4,3	0	0	1	2,9	4	9,1	0	0
Патология мочеполовой системы	10	8,6	3	7,9	4	11,4	3	6,8	3	25,0
Патология желудочно-кишечного тракта	17	14,5	6	15,8	4	11,4	7	15,9	1	8,3

$p < 0,05$ относительно группы контроля; * $p < 0,05$ относительно группы с НМТ при рождении и группы контроля; ** $p < 0,05$ относительно группы контроля, групп с НМТ и ОНМТ при рождении; *** $p < 0,05$ относительно групп с НМТ и ОНМТ при рождении. Используются критерии χ^2 Пирсона.

Социальные предикторы благоприятного клинического прогноза недоношенных детей в раннем детском возрасте

В ходе катамнестического наблюдения часть детей апостериорно была отнесена к группе младенцев с улучшением состояния здоровья (дети, перешедшие в более благоприятную группу здоровья на последующих визитах, например, переход из IV в III группу здоровья, из III во II группу здоровья). Установлено, что 57,1% ($n = 36$) детей с ЭНМТ, 34,9% ($n = 23$) детей с ОНМТ и 32,9% ($n = 23$) детей с НМТ при рождении имели улучшение состо-

яния здоровья в раннем детском возрасте. Проведен анализ возможных социальных предикторов (возраст, антропометрические данные, образование и социальное положение родителей, доход, наличие вредных привычек и хронических заболеваний) благоприятного клинического прогноза (отнесение к более благоприятной группе здоровья на последующих визитах либо сохранении I, II или III группы здоровья при отсутствии обострения и декомпенсации хронических заболеваний) недоношенных детей, включенных в исследование, за период катамнестического наблюдения (рис.).

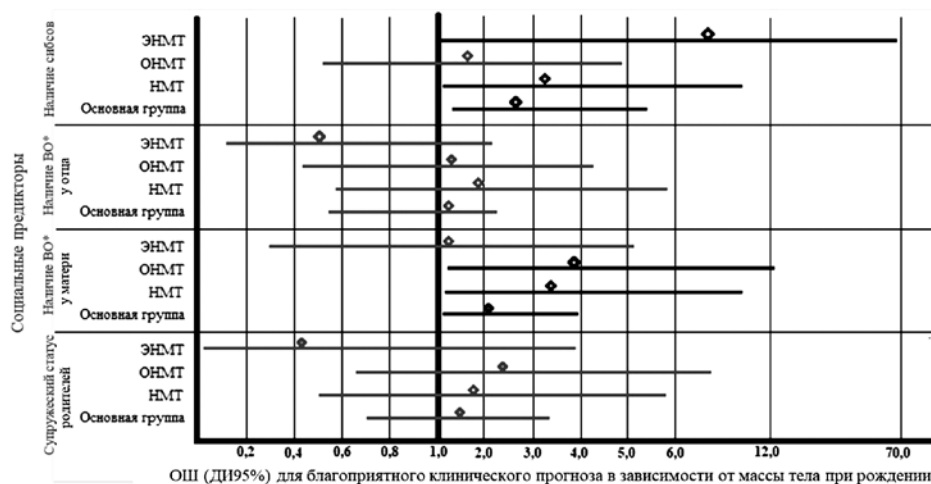


Рисунок. Социальные предикторы благоприятного клинического прогноза ** недоношенных детей в раннем детском возрасте в зависимости от массы тела при рождении: * – высшее образование; ** – отнесение к более благоприятной группе здоровья (например, переход из IV в III группу здоровья, из III во II) на последующих визитах либо сохранение I, II или III группы здоровья при отсутствии обострения и декомпенсации хронических заболеваний

Статистически значимым предиктором, ассоциированным с улучшением состояния здоровья недоношенных детей в раннем детском возрасте по результатам нашего исследования, являлось наличие сибсов, вероятность позитивного клинического прогноза увеличивалась в 3 раза среди детей основной группы (ОШ = 2,6 [95%-й ДИ 1,3–5,3], $p = 0,006$) и в 8 раз среди детей с ЭНМТ при рождении (ОШ = 8,4 [95%-й ДИ 1,0–69,6], $p = 0,045$). При этом, по данным модели логистической регрессии, с каждым последующим ребенком, рожденным в семье, увеличивалась вероятность благоприятного клинического прогноза недоношенных детей (ОШ = 14,2 [95%-й ДИ 1,7–118,8], $p = 0,007$).

По результатам исследования, позитивным предиктором состояния здоровья детей основной группы изучаемой выборки было наличие высшего образования у матери, данный фактор статистически значимо увеличивал шанс благоприятного клинического прогноза у недоношенных детей с ОНМТ при рождении в 4 раза (ОШ = 3,9 [95%-й ДИ 1,2–12,2], $p = 0,018$) и с НМТ при рождении в 3 раза (ОШ = 3,4 [95%-й ДИ 1,2–9,9], $p = 0,025$).

В ходе проведения анализа данных методом логистической регрессии выявлено, что уменьшение потребления количества сигарет в день у отца ассоциировано с благоприятным клиническим прогнозом недоношенных детей в группах с НМТ (ОШ = 0,1 [95%-й ДИ 0,0–0,6], $p = 0,012$) и ЭНМТ (ОШ = 0,001 [95%-й ДИ 0,0–0,9], $p = 0,009$) при рождении.

Перинатальные предикторы, определяющие состояние здоровья недоношенных детей в раннем детском возрасте

В ходе исследования проведен анализ вклада ряда перинатальных факторов (антропометрические данные при рождении, срок гестации, наличие задержки внутриутробного развития, внутрижелудочкового кровоизлияния (ВЖК), перенесенная тяжелая асфиксия и судороги в неонатальном периоде, наличие дилатации боковых желудочков, проведение инвазивной вентиляции легких, инфекционные заболевания в неонатальном периоде). Выявлен ряд предикторов, ассоциированных с увеличением вероятности развития патологических отклонений по отдельным функциональным системам и отдельным нозологическим единицам в зависимости от массы тела при рождении в возрасте 1 года, 2 и 3 лет.

По результатам исследования, одним из значимых перинатальных факторов, ухудшающих прогноз по нескольким системам среди недоношенных детей всех групп, являлась тяжелая анемия, потребовавшая гемотрансфузии в раннем неонатальном

периоде. Наличие данного отклонения увеличивало вероятность патологии нервной системы (ОШ = 6,2 [95%-й ДИ 1,4–25,5], $p = 0,008$) и офтальмологической патологии (ОШ = 5,5 [95%-й ДИ 1,1–28,9], $p = 0,029$) в 6 раз в возрасте 1 года среди детей с НМТ при рождении, а также увеличивало вероятность наличия четырех и более патологических отклонений по разным функциональным системам организма среди детей с ОНМТ при рождении в 4 раза в возрасте 1 года (ОШ = 4,3 [95%-й ДИ 1,3–13,9], $p = 0,012$) и в 5 раз в возрасте 2 лет увеличивало вероятность наличия неврологической патологии (ОШ = 4,7 [95%-й ДИ 1,1–22,7], $p = 0,043$).

В ходе исследования установлено, что для недоношенных детей с НМТ при рождении, подлежащих катамнестическому наблюдению, основными перинатальными предикторами патологических отклонений по нескольким функциональным системам на протяжении всего раннего детского возраста являлись ВЖК, перенесенные в неонатальном периоде, и задержка внутриутробного развития (ЗВУР). Наличие ВЖК увеличивало вероятность развития транзиторного гипотиреоза среди недоношенных новорожденных с НМТ при рождении в 4 раза в возрасте 1 года (ОШ = 4,1 [95%-й ДИ 1,0–16,0], $p = 0,034$) и в 10 раз в возрасте 2 лет (ОШ = 10,3 [95%-й ДИ 1,7–64,0], $p = 0,020$), а также наличие анемии в 1 год в 11 раз (ОШ = 11,1 [95%-й ДИ 2,2–56,9], $p < 0,001$). Недоношенные дети с массой тела при рождении от 1 500 до 2 500 г, имеющие ЗВУР, статистически значимо чаще в 1 год имели недостаточность питания (ОШ = 5,1 [95%-й ДИ 1,0–25,8], $p = 0,033$) и задержку психомоторного развития (ОШ = 16,0 [95%-й ДИ 1,6–155,0], $p = 0,003$). Также ЗВУР увеличивала вероятность неврологического диагноза среди детей с НМТ при рождении в 9 раз в возрасте 3 лет (ОШ = 8,7 [95%-й ДИ 1,3–58,9], $p = 0,014$).

При анализе данных результатов инструментальных исследований среди недоношенных детей изучаемой когорты выявлено, что значимым предиктором патологии нервной системы в раннем детском возрасте являлась дилатация боковых желудочков (без развития гидроцефалии и гипертензионного синдрома), выявленная по результатам нейросонографии (НСГ) в период грудного возраста (с 1 до 12 мес жизни). Наличие данного отклонения увеличивало вероятность неврологического диагноза среди детей с НМТ при рождении в 5 раз в возрасте 1 года (ОШ = 5,0 [95%-й ДИ 1,2–20,5], $p = 0,017$) и 2 лет (ОШ = 5,4 [95%-й ДИ 1,1–26,5], $p = 0,028$). Также дилатация боковых желудочков по результатам НСГ увеличивала шанс персистирования транзиторного гипотиреоза среди детей с ЭНМТ при рожде-

нии в возрасте 2 лет в 5 раз ($ОШ = 4,6$ [95%-й ДИ 1,1–20,2], $p = 0,034$).

Социальные предикторы, определяющие состояние здоровья недоношенных детей в раннем детском возрасте

В ходе исследования проведен анализ ряда социально-экономических факторов риска (возраст, антропометрические данные, образование и социальное положение родителей, наличие вредных привычек и хронических заболеваний, доход родителей) и выявлен ряд предикторов, ассоциированных с увеличением вероятности развития патологических отклонений по отдельным функциональным системам среди недоношенных новорожденных.

При анализе антропометрических данных родителей установлено, что одним из значимых предикторов патологии нервной системы среди недоношенных новорожденных всех групп, включенных в исследование, является индекс массы тела (ИМТ) матери более 25. В возрасте одного года среди недоношенных детей с ЭНМТ при рождении, матери которых имели ИМТ > 25 на момент начала беременности, статистически значимо чаще зафиксирована совокупность четырех и более патологических отклонений по разным функциональным системам ($ОШ = 3,8$ [95%-й ДИ 1,1–13,3], $p = 0,047$), задержка психомоторного развития ($ОШ = 3,7$ [95%-й ДИ 1,0–13,1], $p = 0,037$), патология зрения ($ОШ = 6,6$ [95%-й ДИ 1,8–23,2], $p = 0,002$) и течение БЛД ($ОШ = 5,4$ [95%-й ДИ 1,5–19,0], $p = 0,013$). В возрасте 2 лет среди недоношенных детей вне зависимости от массы тела при рождении, матери которых имели ИМТ > 25 , статистически значимо чаще страдали задержкой речевого развития ($ОШ = 2,5$ [95%-й ДИ 1,0–5,9], $p = 0,041$). Также данный предиктор ассоциирован с вероятностью более длительного течения транзиторного гипотиреоза в возрасте 2 лет среди детей с НМТ при рождении ($ОШ = 9,7$ [95%-й ДИ 1,1–89,9], $p = 0,022$).

В ходе исследования установлено, что одним из значимых факторов материнского анамнеза, в качестве предиктора неблагоприятного клинического прогноза для группы детей с массой тела при рождении менее 1 000 г, является курение матери до и во время беременности. Наличие данной вредной привычки у матери увеличивало вероятность персистенции БЛД в 5 раз ($ОШ = 4,7$ [95%-й ДИ 1,5–15,3], $p = 0,007$), патологии зрения ($ОШ = 4,1$ [95%-й ДИ 1,3–12,6], $p = 0,013$) и развития анемии в возрасте одного года ($ОШ = 3,5$ [95%-й ДИ 1,2–10,7], $p = 0,023$) в 4 раза среди недоношенных новорожденных с ЭНМТ при рождении.

Одним из значимых социальных предикторов развития патологических отклонений среди недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1 500 г по результатам нашего исследования являлось отсутствие высшего образования у матери. Дети с ЭНМТ при рождении, матери которых не получили высшего образования до рождения ребенка, статистически значимо чаще имели БЛД в возрасте 1 года ($ОШ = 5,4$ [95%-й ДИ 1,8–15,8], $p = 0,002$). Отсутствие высшего образования у матери увеличивало вероятность неврологического диагноза у ребенка с ОНМТ при рождении в возрасте 2 лет в 6 раз ($ОШ = 6,1$ [95%-й ДИ 1,2–30,1], $p = 0,021$) и совокупность четырех и более патологических отклонений среди детей с ЭНМТ при рождении в трехлетнем возрасте в 4 раза ($ОШ = 4,2$ [95%-й ДИ 1,2–15,4], $p = 0,026$).

Другим значимым фактором анамнестических данных родителей, ассоциированным с клиническим прогнозом недоношенных детей изучаемой выборки, являлся возраст более 35 лет. Данный предиктор, как со стороны матери, так и со стороны отца, увеличивал вероятность транзиторного гипотиреоза среди детей с НМТ при рождении в возрасте 2 и 3 лет.

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования установлено, что по состоянию здоровья и наличию патологических отклонений по основным функциональным системам организма (нервная, эндокринная, дыхательная системы, органы зрения) дети с ЭНМТ при рождении отличаются от когорты недоношенных новорожденных с массой при рождении более 1 000 г на протяжении всего периода раннего детского возраста, что коррелирует с данными предшествующих исследований [12, 13].

Патологические отклонения, возникшие в неонатальном периоде, во многом определяют состояние здоровья недоношенных новорожденных в более старшем возрасте. По результатам нашего исследования к значимым перинатальным факторам риска развития заболеваний нервной системы, патологии зрения, анемии, персистирования легочной патологии у недоношенных детей в зависимости от массы тела при рождении в период раннего детского возраста относятся ЗВУР, ВЖК, тяжелая анемия в неонатальном периоде, дилатация боковых желудочков. По данным А.И. Сафиной и соавт. (2020) и А.К. Мироновой и соавт. (2023), к предикторам развития инвалидизирующих состояний в раннем детском возрасте относятся гестационный возраст менее 28 нед, экстремально низкая масса тела при рождении, кислородная зависимость более 28 дней после рождения, внутрижелу-

дочковые кровоизлияния 3-й степени и перивентрикулярная лейкомаляция [5, 13, 14].

По данным многолетнего когортного исследования, выполненного Ю.Е. Шматовой и соавт. (2022), изучающего факторы риска здоровья детей со стороны матери до и во время беременности, выявлены предикторы, ухудшающие клинический прогноз у здоровых доношенных детей в раннем детском и младшем школьном возрасте (возраст матери более 40 лет, курение, статус матери-одиночки, патология щитовидной железы у матери) [15]. В ходе нашего исследования впервые в России получены данные о роли социально-экономических предикторов, ассоциированных с клиническим прогнозом недоношенных новорожденных в зависимости от массы тела при рождении. Нами установлено, что возраст родителей более 35 лет, ИМТ матери более 25, уровень образования матери и курение родителей оказывают влияние на состояние здоровья недоношенных детей на протяжении раннего детского возраста.

В ходе ряда зарубежных исследований отмечено, что ожирение матери влияет на перинатальное развитие головного мозга у недоношенных детей по данным диффузионно-тензорной визуализации, что может быть патогенетическим обоснованием опосредованного влияния материнского ожирения на нервно-психическое развитие детей [16, 17]. J.T. Bangma и соавт. (2020) в систематическом обзоре установили, что ожирение и низкий социально-экономический статус матери усиливают неонатальное системное воспаление и нарушают плацентарное программирование, что в дальнейшем ухудшает прогноз здоровья недоношенных детей с ЭНМТ при рождении [18]. Полученные нами результаты могут быть использованы для проведения профилактических мероприятий среди женщин, планирующих беременность, прегравидарной подготовки, а также для создания индивидуального плана диспансерного наблюдения недоношенных детей, матери которых имеют данные факторы риска [19].

В результате нашего исследования впервые установлено, что значимыми предикторами благоприятного клинического прогноза на протяжении трехлетнего катамнестического наблюдения у недоношенных детей, особенно с ЭНМТ при рождении, являлись наличие высшего образования у матери и наличие sibсов. При этом установлено, что чем больше детей в семье, тем больше вероятность улучшения состояния здоровья недоношенного ребенка в раннем детском возрасте. Данный факт, возможно, ассоциирован с тем, что женщина с высшим образованием, а также имеющая опыт воспитания своих детей, больше осведомлена о необходимости и воз-

можности регулярного диспансерного наблюдения и проведения реабилитационных мероприятий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выполненное когортное проспективное наблюдательное исследование недоношенных новорожденных предоставило уникальные данные о состоянии здоровья детей в катамнезе, а также позволило определить ключевые перинатальные и социальные предикторы прогноза.

В целях реализации стратегии здоровьесбережения в группе недоношенных детей необходимо улучшать не только методы выхаживания и оказания неонатальной помощи данной когорте новорожденных, но и продвигать принципы прегравидарной подготовки: повышать осведомленность женского населения фертильного возраста о необходимости отказа от курения, профилактики и лечения ожирения, популяризировать высшее образование среди женщин, поддерживать многодетные семьи.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Сандакова Е.А., Жуковская И.Г. Фетальное программирование. *Медицинский алфавит*. 2019;2(14):7–20. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-2-14(389)-17-20.
2. Азарова Е.В., Космович Т.В., Димова С.Г., Вялкова А.А. Современные аспекты ранней неонатальной адаптации (обзор литературы). *Оренбургский медицинский вестник*. 2019;3(10):59–67.
3. Ковтун О.П., Цывьян П.Б., Соловьева О.Э. Перинатальное программирование и старение кардиомиоцитов. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2017;62(1):33–39. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-1-33-39.
4. Kumar V.H.S. Cardiovascular morbidities in adults born preterm: getting to the heart of the matter! *Children (Basel)*. 2022;9(12):1843. DOI: 10.3390/children9121843.
5. Сафина А.И., Волянюк Е.В. Отдаленные психоневрологические исходы глубоко недоношенных детей, перспективы диагностики и коррекции. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020;65(5):227–231. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-227-231.
6. Волянюк Е.В. Результаты мониторинга заболеваемости и исходов развития к 3 годам жизни у недоношенных детей, родившихся с экстремально низкой массой тела. *Практическая медицина*. 2019;17(5):175–179. DOI: 10.32000/2072-1757-2019-5-175-179.
7. Ходкевич П.Е., Куликова К.В., Федорова О.С., Деев И.А., Куликов Е.С. Кардиологический профиль недоношенных новорожденных с массой тела при рождении менее 2 500 граммов в раннем детском возрасте. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2024;103(1):30–38. DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-1-30-38.
8. Фурман Е.Г., Николенко А.В., Кулижников Г.В. Клинические и лабораторные предикторы неблагоприятного исхода у глубоко недоношенных детей. *Доктор.Ру. Пе-*

- диатрия. 2020;19(10):10–15. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-10-10-15.
9. Мустафин Т.А., Карпова А.Л., Мостовой А.В., Колесников А.Н. Клинико-лабораторные индикаторы летального исхода у недоношенных новорожденных с массой тела менее 1 500 г. *Неонатология: Новости. Мнения. Обучение*. 2021;9(3):9–15. DOI: 10.33029/2308-2402-2021-9-3-9-15.
 10. Деев И.А., Куликова К.В., Кобякова О.С., Куликов Е.С., Холопов А.В., Степанов И.А. и др. Клиническая характеристика новорожденных с различной массой тела при рождении (результаты многоцентрового когортного исследования). *Педиатр*. 2016;7(4):67–76. DOI: 10.17816/PED7467-76.
 11. Ходкевич П.Е., Куликова К.В., Деев И.А., Федорова О.С., Куликов Е.С. Вакцинация недоношенных новорожденных: реальная клиническая практика. *Инфекция. болезни (Инфекционные болезни)*. 2022;20(3):50–58. DOI: 10.20953/1729-9225-2022-3-50-58.
 12. Миронова А.К., Пыков М.И., Ватолин К.В., Османов И.М. Комплексный подход катамнестического наблюдения детей до 3 лет, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020;65(1):122–127. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-122-127.
 13. Волянюк Е.В., Сафина А.И., Вахитов Х.М., Филатов В.С., Шарипова О.В. Особенности показателей здоровья недоношенных детей в периоде раннего детства в зависимости от срока гестации при рождении. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2022;101(1):121–127.
 14. Миронова А.К. Состояние здоровья детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, и дифференцированная система оказания им медицинской помощи в раннем возрасте: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2023. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=59961452>. (Available: 12.09.2024).
 15. Шматова Ю.Е., Разварина И.Н., Гордиевская А.Н. Факторы риска здоровью ребенка со стороны матери до и во время беременности (итоги многолетнего когортного мониторинга в вологодской области). *Анализ риска здоровью*. 2022;3:143–159. DOI: 10.21668/health.risk/2022.3.14.eng.
 16. Parsaei M., Hashemi S.M., Moghaddam H.S., Peterson B.S. A systematic review of MRI studies on the effects of maternal obesity on offspring brain structure and function. *J. Neurosci. Res.* 2024;102(7):e25368. DOI: 10.1002/jnr.25368.
 17. Lee J.Y., Lee H.J., Jang Y.H., Kim H., Im K., Yang S. et al. Maternal pre-pregnancy obesity affects the uncinate fasciculus white matter tract in preterm infants. *Front. Pediatr.* 2023;11:1225960. DOI: 10.3389/fped.2023.1225960.
 18. Bangma J.T., Hartwell H., Santos H.P. Jr., O'Shea T.M., Fry R.C. Placental programming, perinatal inflammation, and neurodevelopment impairment among those born extremely preterm. *Pediatr. Res.* 2021;89(2):326–335. DOI: 10.1038/s41390-020-01236-1.
 19. Петров Ю.А., Березовская К.Е., Купина А.Д. Принципы соблюдения прегравидарной подготовки как метода перспективной медицины. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2019;21(5):17–22. DOI: 10.26787/nydha-2226-7425-2019-21-5.

Вклад авторов

Федорова О.С. – разработка концепции и дизайна исследования, координация выполнения исследования, написание текста статьи, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение содержания для публикации рукописи. Деев И.А. – разработка концепции и дизайна исследования, координация выполнения исследования, написание текста статьи, окончательное утверждение содержания для публикации рукописи. Куликова К.В. – составление базы данных, проведение очных визитов, получение и интерпретация клинических данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение содержания для публикации рукописи. Ходкевич П.Е. – анализ литературы, составление базы данных, проведение очных визитов, получение и интерпретация клинических данных, статистическая обработка данных, окончательное утверждение содержания для публикации рукописи.

Информация об авторах

Ходкевич Полина Евгеньевна – врач-неонатолог, отделение патологии новорожденных, Детская больница № 1; ассистент, кафедра факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета, СибГМУ, г. Томск, pkhodkevich@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7639-1747>

Федорова Ольга Сергеевна – д-р мед. наук, зав. кафедрой факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета, проректор по научной работе и последипломной подготовке, СибГМУ, г. Томск, olga.sergeevna.fedorova@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-7130-9609>

Куликова Кристина Викторовна – канд. мед. наук, зав. отделением реанимации и интенсивной терапии новорожденных, ОПЦ им. И.Д. Евтушенко, г. Томск, kristina.v.kulikova@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0001-8926-5918>

Деев Иван Анатольевич – д-р мед. наук, профессор, кафедра управления, экономики здравоохранения и медицинского страхования, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва, ivandeyev@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4449-4810>

(✉) Ходкевич Полина Евгеньевна, pkhodkevich@mail.ru

Поступила в редакцию 11.11.2024;
одобрена после рецензирования 18.11.2024;
принята к публикации 28.11.2024

УДК 616.379-008.64:577.125]-055.1(571.14)
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-124-133>

Исследование спектра ненасыщенных жирных кислот крови у мужчин с сахарным диабетом г. Новосибирска («ЭССЕ-РФЗ» в Новосибирской области)

Шрамко В.С.¹, Симонова Г.И.¹, Щербакова Л.В.¹, Афанасьева А.Д.¹, Баланова Ю.А.², Имаева А.Э.², Шальнова С.А.², Рагино Ю.И.¹

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Института цитологии и генетики СО РАН (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН)
Россия, 630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1

² Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины (НМИЦ ТПМ)
Россия, 101990, г. Москва, Петроверигский пер., 10/3

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучить содержание ненасыщенных жирных кислот (ЖК) плазмы крови у мужчин г. Новосибирска («ЭССЕ-РФЗ» в Новосибирской области) с установленным сахарным диабетом 2-го типа (СД2), впервые диагностированным диабетом и «предиабетом», а также оценить ассоциации различных типов ЖК с наличием или отсутствием СД и уровнем глюкозы натощак.

Материалы и методы. В рамках многоцентрового одномоментного эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФЗ по Новосибирской области были обследованы 1200 жителей г. Новосибирска (мужчин – 600, женщин – 600) в возрасте 35–74 лет. В исследование были включены 563 мужчины (средний возраст $54,4 \pm 11,48$ лет), из них: 61 человек с диагнозом СД2 на основании анамнестических данных – группа (I); 65 мужчин с впервые выявленным диабетом – группа (II); 46 мужчин с условным «предиабетом» – группа (III); 391 человек без СД – группа (IV). В плазме крови всем определяли уровень ненасыщенных ЖК методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Результаты. В группе (I) выявлено увеличение содержания омега-3, -6, -9 ЖК при сравнении с группой (IV). В группе (II) установлено увеличение уровня олеиновой ЖК ($p = 0,040$) при сравнении с группой (IV). Наличие СД2 прямо ассоциировано с повышением уровня омега-3 альфа-линоленовой (отношение шансов (ОШ) = 1,030; 95-й доверительный интервал (ДИ) 1,002–1,058; $p = 0,034$) и омега-6 гамма-линоленовой ЖК (ОШ = 1,026; 95-й ДИ 1,001–1,051; $p = 0,044$). Наличие впервые выявленного СД обратно ассоциировано с содержанием в плазме крови линолевой кислоты (ОШ = 0,545; 95-й ДИ 0,301–0,996; $p = 0,048$) и прямо ассоциировано с уровнем олеиновой ЖК (ОШ = 1,961; 95-й ДИ 1,054–3,648; $p = 0,034$). Наличие «предиабета» обратно ассоциировано с содержанием гексадеценовой кислоты (ОШ = 0,969; 95-й ДИ 0,943–0,996; $p = 0,025$).

Заключение. Выявление изменений профиля ненасыщенных ЖК в плазме крови может использоваться в качестве дополнительного прогностического биомаркера для выявления пациентов с риском развития СД.

Ключевые слова: сахарный диабет, жирные кислоты, кровь, факторы риска

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

Источник финансирования. Работа проведена в рамках «ЭССЕ-РФЗ» по Новосибирской области и бюджетной темы по государственному заданию № FWNR-2024-0004.

Соответствие принципам этики. Все участники исследования подписали информированное согласие. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (протокол № 69 от 29.09.2020).

Для цитирования: Шрамко В.С., Симонова Г.И., Щербаклова Л.В., Афанасьева А.Д., Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Шальнова С.А., Рагино Ю.И. Исследование спектра ненасыщенных жирных кислот крови у мужчин с сахарным диабетом г. Новосибирска («ЭССЕ-РФ3» в Новосибирской области). *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(1):124–133. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-124-133>.

Study of the spectrum of unsaturated fatty acids in the blood of men with diabetes mellitus in Novosibirsk (ESSE-RF3 in the Novosibirsk region)

Shramko V.S.¹, Simonova G.I.¹, Shcherbakova L.V.¹, Afanasieva A.D.¹, Balanova J.A.², Imaeva A.E.², Shalnova S.A.², Ragino Yu.I.¹

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

²Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation 10, Bldg. 3, Petroverigsky Lane, Moscow, 101990, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To study the content of unsaturated fatty acids (FAs) in blood plasma in men from Novosibirsk (ESSE-RF3 in the Novosibirsk region) with established type 2 diabetes mellitus (DM2), newly diagnosed diabetes, and prediabetes, as well as to evaluate the associations of various types of FAs with the presence or absence of diabetes and fasting glucose levels.

Materials and methods. Within the framework of the multicenter, single-stage epidemiological ESSE-RF3 study in the Novosibirsk region, 1 200 residents of Novosibirsk (600 men, 600 women) aged 35–74 years were examined. The present study included 563 men with an average age of 54.4 ± 11.48 years, comprising: 61 individuals diagnosed with DM2 based on anamnestic data (Group I); 65 men with newly diagnosed diabetes (Group II); 46 men with conditional prediabetes (Group III); and 391 men without diabetes – (Group IV). The levels of unsaturated FAs in blood plasma were determined via high-performance liquid chromatography.

Results. An increase in omega-3, -6, and -9 FA levels was revealed in Group I compared to Group IV. An increase in the level of oleic acid ($p = 0.040$) was found in Group II compared to Group IV. The relative chance of DM2 is directly associated with an increase in the levels of omega-3 alpha-linolenic acid (odds ratio (OR) = 1.030, 95 confidence interval (CI) 1.002–1.058; $p = 0.034$) and omega-6 gamma-linolenic acid (OR = 1.026, 95 CI 1.001–1.051; $p = 0.044$). Newly diagnosed diabetes is inversely associated with the level of linoleic acid in blood plasma (OR = 0.545, 95 CI 0.301–0.996; $p = 0.048$), as well as directly associated with the level of oleic acid (OR = 1.961, 95 CI 1.054–3.648; $p = 0.034$). Prediabetes is inversely associated with the level of hexadecenoic acid (OR = 0.969, 95 CI 0.943–0.996; $p = 0.025$).

Conclusion. Detection of changes in the profile of unsaturated FAs in blood plasma can be used as an additional prognostic biomarker to identify patients at risk of developing DM.

Keywords: diabetes mellitus, fatty acids, blood, risk factors

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 work was carried out within the framework of ESSE-RF3 for the Novosibirsk region and a budget topic for State assignment No. FWNR-2024-0004.

Conformity with the principles of ethics. All participants of the study signed an informed consent. The study was approved by the local Ethics committee of IIPM – Branch of IC&G SD of RAS (Protocol No. 69 dated September 29, 2020).

For citation: Shramko V.S., Simonova G.I., Shcherbakova L.V., Afanasieva A.D., Balanova J.A., Imaeva A.E., Shalnova S.A., Ragino Yu.I. Study of the spectrum of unsaturated fatty acids in the blood of men with diabetes mellitus in Novosibirsk (ESSE-RF3 in the Novosibirsk region). *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(1):124–133. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-124-133>.

ВВЕДЕНИЕ

По данным International Diabetes Federation, на 2021 г. в мире насчитывалось около 537 млн больных сахарным диабетом (СД), а к 2045 г. ожидается, что их число возрастет до 783 млн [1]. При этом на долю СД 2-го типа (СД 2) приходится от 90 до 95% всех случаев диабета [2]. Наличие СД 2 представляет значительный риск для здоровья и продолжительности жизни людей. Так, средняя продолжительность жизни 50-летнего человека с СД 2 на 6 лет короче по сравнению с людьми без СД 2 [3].

Согласно гипотезе липотоксичности, хронически повышенное содержание свободных жирных кислот (ЖК) может вызывать дисфункцию β -клеток поджелудочной железы и тем самым нарушать секрецию инсулина, ускоряя два основных дефекта, лежащих в основе патофизиологии СД 2 [4]. Тем не менее данные о связи между различными типами ЖК (омега-3, -6, -9) и риском развития СД2 довольно противоречивы. Так, в исследовании J. Shanta и соавт. [5] отмечается прямое влияние арахидоновой кислоты (20 : 4, омега-6), а не ее метаболитов, на регуляцию секреции инсулина β -клетками. В работе М.А. Lankinen и соавт. [6] уровни дигомо- γ -линоленовой кислоты (20 : 3, омега-6) в составе фосфолипидов и эфиров холестерина, но не в триглицеридах, положительно связаны с риском развития СД 2. Напротив, согласно недавнему метаанализу, более высокое потребление линолевой кислоты (18 : 2, омега-6) и более высокие ее концентрации в жировой ткани и крови связаны с уменьшением риска развития СД 2 [7].

В экспериментальных исследованиях, касаемо добавок и (или) диеты с высоким содержанием омега-3 полиненасыщенных ЖК (ПНЖК), показано, что омега-3 ЖК (в частности α -линоленовая 18 : 3) могут повышать уровень глюкозы натощак [8] и напрямую ассоциированы с риском развития СД2 [9]. Вместе с тем в ряде метаанализов уровень докозагексаеновой кислоты (20 : 3, омега-3) был ниже у пациентов с СД 2 при сравнении их с контрольной группой здоровых обследуемых [10]. В совокупности можно говорить о том, что состав ЖК, а не их общий уровень, в большей степени влияет на инсулин-глюкозный гомеостаз.

Цель исследования – изучить уровни ненасыщенных ЖК плазмы крови у мужчин г. Новосибирска («Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации» («ЭССЕ-РФ3») в Новосибирской области) при наличии установленного диагноза СД 2, впервые диагностированного СД и «предиабета», а также оценить ассоциации различных типов ненасыщенных

ЖК с наличием или отсутствием СД и уровнем глюкозы натощак.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Набор и обследование участников проходили в рамках многоцентрового одномоментного эпидемиологического исследования «ЭССЕ-РФ3» в 2020–2022 гг. Исследование получило одобрение независимого этического комитета Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации [11]. В рамках данного исследования были обследованы 1 200 жителей Новосибирской области в возрасте 35–74 лет (мужчин – 600, женщин – 600) на базе Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН».

Диагноз СД 2 устанавливался на основании анамнестических данных – участники исследования, которые положительно отвечали на вопросы: «Говорил ли Вам когда-нибудь врач, что у Вас имеются (имелись) следующие болезни – сахарный диабет?» и «Тип сахарного диабета – 2 тип?» Лица, которые имели уровень глюкозы плазмы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л без предшествующей истории СД и не принимающие сахароснижающих препаратов, относились к группе с впервые выявленным диабетом. Респонденты, положительно ответившие на вопрос: «Говорил ли Вам врач или другой медицинский работник, что у Вас повышенный уровень сахара крови?», но при этом на момент скрининга имеющие уровень глюкозы плазмы крови $< 7,0$ ммоль/л и не принимающие сахароснижающих препаратов, были отнесены к пациентам с условным «предиабетом».

Забор крови для лабораторных исследований (а именно уровни общего холестерина, холестерин липопротеидов высокой и низкой плотности, триглицеридов, а также глюкозы) осуществлялся у всех участников натощак венопункцией из локтевой вены. Анализы выполнялись в единой лаборатории Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва) [12]. Уровни указанных параметров в сыворотке крови определяли на биохимическом анализаторе Abbot Architect c8000 (США) с использованием диагностических наборов фирмы Abbot Diagnostic (США). Перерасчет глюкозы сыворотки крови в

глюкозу плазмы осуществлялся по формуле (The European Association for the Study of Diabetes, 2005): глюкоза плазмы (ммоль/л) = $-0,137 + 1,047 \times$ глюкоза сыворотки (ммоль/л).

Вместе с тем в плазме крови были определены уровни омега-3 ПНЖК: альфа-линоленовой (С 18 : 3), эйкозапентаеновой (С 20 : 5), докозагексаеновой (С 22 : 6); омега-6 ПНЖК: линолевой (С 18 : 2), гамма-линоленовой (С 18 : 3), дигомо-гамма-линоленовой (С 20 : 3), арахидоновой (С 20 : 4), докозатетраеновой (С 22 : 4), докозапентаеновой (С 22 : 5); омега-9 ЖК: гексадеценовой (С 16 : 1), олеиновой (С 18 : 1), мидовой (С 20 : 3), нервоновой (С 24 : 1) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, на базе НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (г. Новосибирск).

Полученные в ходе исследования значения были статистически обработаны с использованием пакета статистических программ SPSS 13.0. Для оценки характера распределения признаков использовался тест Колмогорова – Смирнова. Ввиду ненормального распределения показателей, описательная статистика для непрерывных признаков представлена в виде *Me* [25%; 75%]. Для сравнения групп использовался непараметрический *U*-тест Манна – Уитни.

Для определения статистической значимости различий качественных признаков применяли критерий χ^2 Пирсона. Ассоциативные связи ЖК с наличием установленного СД2, впервые выявленного СД, «предиабета» были изучены с помощью многофакторной логистической регрессионной модели (со стандартизацией по возрасту, индексу массы тела (ИМТ) и уровню глюкозы плазмы). Результаты представлены как отношение шансов (ОШ) и 95%-й доверительный интервал (ДИ). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В настоящее исследование были включены 563 мужчины, средний возраст $54,4 \pm 11,48$ лет. Участники исследования были разделены на четыре группы, в зависимости от наличия (отсутствия) диагноза СД2 и уровня глюкозы натощак выше/ниже 7,0 ммоль/л: группа (I) – 61 человек с установленным диагнозом СД 2; группа (II) – 65 мужчин с впервые выявленным диабетом; группа (III) – 46 мужчин с условным «предиабетом»; группа (IV) – 391 человек без СД. В табл. 1 представлено распределение ЖК плазмы крови по группам.

Таблица 1

Содержание жирных кислот в плазме крови у мужчин исследуемых групп, ммоль/мл, *Me* [25%; 75%]

Жирная кислота	Группа I, <i>n</i> = 61	Группа II, <i>n</i> = 65	Группа III, <i>n</i> = 46	Группа IV, <i>n</i> = 391	<i>p</i> _{I–IV}	<i>p</i> _{II–IV}	<i>p</i> _{III–IV}
Альфа-линоленовая, 18 : 3, омега-3	86,0 [64,5; 114,5]	69,0 [55,5; 92,0]	74,0 [52,0; 94,25]	68,0 [54,0; 92,0]	0,001	0,581	0,955
Эйкозапентаеновая, 20 : 5, омега-3	40,0 [24,5; 62,0]	31,0 [22,0; 52,5]	32,0 [19,75; 62,75]	30,0 [19,0; 48,0]	0,002	0,169	0,270
Докозагексаеновая, 22 : 6, омега-3	124,5 [80,0; 171,5]	124,0 [55,5; 178,5]	96,5 [52,25; 176,0]	106,0 [53,0; 159,0]	0,040	0,230	0,899
Линолевая, 18 : 2, омега-6, мкмоль/мл	3,52 [3,07; 3,8]	3,13 [1,94; 3,72]	3,14 [1,6; 3,98]	3,22 [1,89; 3,76]	0,021	0,823	0,738
Гамма-линоленовая, 18 : 3, омега-6	88,0 [48,5; 112,0]	64,0 [37,5; 98,0]	48,0 [27,75; 101,5]	59,0 [33,0; 86,0]	0,001	0,480	0,786
Дигомо-гамма-линоленовая, 20 : 3, омега-6	139,0 [74,0; 216,5]	98,0 [54,5; 153,0]	111,0 [49,0; 190,25]	91,0 [53,0; 155,0]	0,001	0,712	0,805
Арахидоновая, 20 : 4, омега-6, мкмоль/мл	1,13 [0,72; 1,33]	1,06 [0,42; 1,3]	0,90 [0,35; 1,32]	0,97 [0,41; 1,26]	0,015	0,374	0,783
Докозатетраеновая, 22 : 4, омега-6	27,5 [19,5; 32,75]	27,0 [19,0; 34,0]	21,0 [12,75; 33,0]	25,0 [14,0; 33,0]	0,086	0,118	0,499
Докозапентаеновая, 22 : 5, омега-6	32,0 [20,0; 44,0]	28,0 [8,0; 43,5]	24,0 [7,75; 41,25]	26,0 [8,0; 40,0]	0,041	0,427	0,839
Гексадеценовая, 16 : 1, омега-9	46,0 [29,5; 75,0]	40,0 [19,0; 58,0]	32,0 [17,0; 59,25]	39,0 [19,0; 62,0]	0,004	0,994	0,330
Олеиновая, 18 : 1, омега-9, мкмоль/мл	2,09 [1,63; 2,88]	2,14 [1,19; 3,04]	1,44 [0,77; 2,51]	1,66 [0,96; 2,64]	0,007	0,040	0,204
Мидовая, 20 : 3, омега-9	25,0 [12,5; 33,0]	23,0 [5,5; 34,0]	12,5 [4,0; 30,0]	18,0 [4,0; 29,0]	0,017	0,072	0,664
Нервоновая, 24 : 1, омега-9	73,0 [56,0; 95,5]	67,0 [43,5; 94,5]	60,0 [42,75; 95,25]	63,0 [46,0; 89,0]	0,025	0,602	0,845

В группе (I) у мужчин с СД 2 выявлено увеличение относительного содержания омега-3 ПНЖК: альфа-линолевой кислоты на 26% ($p = 0,001$), эйкозапентаеновой – на 33% ($p = 0,002$), докозагексаеновой – на 17% ($p = 0,040$); омега-6 ПНЖК: линолевой кислоты на 9% ($p = 0,021$), гамма-линоленовой – на 49% ($p = 0,001$), дигомо-гамма-линоленовой – на 52% ($p = 0,001$), арахидоновой – на 16% ($p = 0,015$), докозапентаеновой – на 23% ($p = 0,041$); и омега-9 ЖК: гексадеценной – на 18% ($p = 0,004$), олеиновой – на 26% ($p = 0,007$), миновой – на 38% ($p = 0,017$), нервоновой – на 15% ($p = 0,040$), при сравнении с группой (IV) мужчин без СД. В группе (II) у лиц с впервые выявленным СД по сравнению с группой (IV) мужчин без СД установлено увеличение относительного содержания на 29% ($p = 0,040$) только омега-9 олеиновой кислоты (см. табл. 1).

Уровни ненасыщенных ЖК у мужчин с условным «предиабетом» (группа III) были аналогичны уровню в образцах, полученных от мужчин без СД, соответствующего возраста (группа IV). Достоверной разницы при сравнении групп III и IV не обнаружено (см. табл. 1).

В модели-1 многофакторного логистического регрессионного анализа оценивали вероятность наличия СД 2 (табл. 2).

В качестве зависимой переменной использовался дихотомический параметр – наличие или отсутствие СД 2 (по данным анамнеза), в качестве независимых – изучаемые ненасыщенные ЖК. Анализ модели-1 проводился со стандартизацией по возрасту, ИМТ и содержанию глюкозы плазмы крови.

Таблица 2

Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа ассоциаций СД 2 в зависимости от уровня жирных кислот, нмоль/мл	
Жирная кислота	ОШ (95%-й ДИ), p
Альфа-линоленовая, 18 : 3, омега-3	1,030 (1,002–1,058), 0,034
Эйкозапентаеновая, 20 : 5, омега-3	0,993 (0,962–1,025), 0,685
Докозагексаеновая, 22 : 6, омега-3	0,986 (0,967–1,006), 0,160
Линолевая, 18 : 2, омега-6	0,639 (0,287–1,422), 0,272
Гамма-линоленовая, 18 : 3, омега-6	1,026 (1,001–1,051), 0,044
Дигомо-гамма-линоленовая, 20 : 3, омега-6	1,003 (0,990–1,015), 0,680
Арахидоновая, 20 : 4, омега-6	1,002 (0,999–1,005), 0,300
Докозатетраеновая, 22 : 4, омега-6	0,956 (0,874–1,045), 0,319
Докозапентаеновая, 22 : 5, омега-6	1,019 (0,971–1,068), 0,447
Гексадеценная, 16 : 1, омега-9	1,007 (0,971–1,045), 0,694
Олеиновая, 18 : 1, омега-9	1,848 (0,691–4,940), 0,221
Миновая, 20 : 3, омега-9	0,943 (0,861–1,032), 0,200
Нервоновая, 24 : 1, омега-9	0,998 (0,973–1,023), 0,885

Согласно результатам, относительный шанс наличия СД2 прямо ассоциирован с повышением уровня омега-3 альфа-линоленовой (ОШ = 1,030; 95-й ДИ 1,002–1,058; $p = 0,034$) и омега-6 гамма-линоленовой ПНЖК (ОШ = 1,026; 95-й ДИ 1,001–1,051; $p = 0,044$). При увеличении их уровня на 1 нмоль/мл вероятность наличия СД 2 у мужчин возрастает на 3 и 2,6% соответственно.

Проведенный далее пошаговый многофакторный логистический регрессионный анализ показал независимые ассоциации некоторых исследованных нами ЖК с шансом наличия впервые выявленного диабета (модель 2) со стандартизацией по возрасту и ИМТ (табл. 3).

Таблица 3

Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа ассоциаций впервые выявленного диабета в зависимости от уровня жирных кислот, нмоль/мл	
Жирная кислота	ОШ (95%-й ДИ), p
Альфа-линоленовая, 18 : 3, омега-3	1,013 (0,995–1,031), 0,161
Эйкозапентаеновая, 20 : 5, омега-3	0,987 (0,961–1,014), 0,342
Докозагексаеновая, 22 : 6, омега-3	1,004 (0,990–1,019), 0,553
Линолевая, 18 : 2, омега-6	0,545 (0,301–0,996), 0,048
Гамма-линоленовая, 18 : 3, омега-6	1,004 (0,989–1,020), 0,590
Дигомо-гамма-линоленовая, 20 : 3, омега-6	0,998 (0,989–1,008), 0,744
Арахидоновая, 20 : 4, омега-6	1,431 (0,147–3,896), 0,757
Докозатетраеновая, 22 : 4, омега-6	1,001 (0,937–1,069), 0,979
Докозапентаеновая, 22 : 5, омега-6	0,994 (0,958–1,032), 0,760
Гексадеценная, 16 : 1, омега-9	0,988 (0,962–1,016), 0,401
Олеиновая, 18 : 1, омега-9	1,961 (1,054–3,648), 0,034
Миновая, 20 : 3, омега-9	0,998 (0,939–1,061), 0,949
Нервоновая, 24 : 1, омега-9	1,002 (0,985–1,019), 0,841

Наличие впервые выявленного СД у мужчин 35–74 лет обратно ассоциировано с содержанием в плазме крови линолевой кислоты (ОШ = 0,545; 95%-й ДИ 0,301–0,996; $p = 0,048$) и прямо – с уровнем олеиновой ЖК (ОШ = 1,961; 95%-й ДИ 1,054–3,648; $p = 0,034$). Так, при снижении концентрации омега-6 линолевой ПНЖК на 1 мкмоль/мл шанс наличия впервые выявленного диабета возрастает на 45%; при увеличении уровня омега-9 олеиновой ЖК на 1 мкмоль/мл – в 1,96 раза.

В модели 3 многофакторного логистического регрессионного анализа оценивали вероятность наличия «предиабета» в зависимости от содержания изучаемых ненасыщенных ЖК (табл. 4). Анализ модели 3 проводился со стандартизацией по возрасту и ИМТ.

Таблица 4

Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа ассоциаций «предиабета» в зависимости от уровня жирных кислот, нмоль/мл	
Жирная кислота	ОШ (95%-й ДИ), <i>p</i>
Альфа-линоленовая, 18 : 3, омега-3	1,001 (0,984–1,019), 0,887
Эйкозапентаеновая, 20 : 5, омега-3	1,023 (0,997–1,049), 0,080
Докозагексаеновая, 22 : 6, омега-3	1,007 (0,994–1,020), 0,278
Линолевая, 18 : 2, омега-6	1,042 (0,606–1,793), 0,881
Гамма-линоленовая, 18 : 3, омега-6	1,004 (0,990–1,017), 0,592
Дигомо-гамма-линоленовая, 20 : 3, омега-6	1,002 (0,994–1,011), 0,579
Арахидоновая, 20 : 4, омега-6	0,814 (0,102–3,510), 0,846
Докозатетраеновая, 22 : 4, омега-6	0,951 (0,895–1,010), 0,100
Докозапентаеновая, 22 : 5, омега-6	0,996 (0,962–1,031), 0,827
Гексадеценовая, 16 : 1, омега-9	0,969 (0,943–0,996), 0,025
Олеиновая, 18:1, омега-9	0,657 (0,344–1,256), 0,204
Мидовая, 20 : 3, омега-9	1,007 (0,953–1,064), 0,801
Нервоновая, 24 : 1, омега-9	1,008 (0,992–1,024), 0,334

При изучении результатов обнаружено, что наличие «предиабета» независимо от возраста и ИМТ обратно ассоциировано с содержанием гексадеценовой кислоты (ОШ = 0,969; 95%-й ДИ 0,943–0,996; *p* = 0,025). Снижение уровня омега-9 гексадеценовой ЖК на 1 нмоль/мл увеличивает шанс наличия «предиабета» на 3,1%.

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день почти каждый одиннадцатый человек в возрасте от 20 до 79 лет страдает диабетом [1]. При этом СД часто остается не диагностированным в течение продолжительного времени, поскольку увеличение уровня глюкозы в крови развивается постепенно. А клинические проявления на ранних стадиях часто бывают недостаточно тяжелыми, чтобы пациент мог заметить классические симптомы СД. Тем не менее даже у не диагностированных пациентов имеется повышенный риск развития макро- и микрососудистых осложнений [2]. Это, в свою очередь, актуализирует целесообразность проведения раннего диагностического обследования для выявления СД, а также своевременного начала медикаментозного лечения для уменьшения риска развития осложнений.

Имеются доказательства, что СД тесно связан с нарушениями обмена липидов, особенно с участием

свободных ЖК. Повышенные уровни свободных ЖК в крови могут вызывать резистентность к инсулину, нарушение сигнальных путей инсулина и разрушение β -клеток. Впрочем, разные виды ЖК оказывают разное или даже противоположное влияние в развитии и течении инсулинорезистентности и СД 2 [4]. Следовательно, изучение взаимосвязи между конкретными типами ЖК и СД более важно, чем исследование общего уровня ЖК.

Линолевая ЖК (18 : 2) принадлежит к семейству незаменимых омега-6 ПНЖК. Немалое ее количество содержится в растительных маслах и орехах [13]. Известно, что линолевая ПНЖК является биохимическим предшественником провоспалительных метаболитов, особенно эйкозаноидов и эндоканнабиноидов. В связи с чем принято считать, что ее избыток в рационе напрямую или косвенно связан с маркерами воспаления и метаболическими заболеваниями (такими, как ожирение). Тем не менее провоспалительные эффекты могут зависеть от сложного взаимодействия метаболических факторов и окончательно не доказаны [14].

Подобные противоречия также наблюдаются в исследованиях, посвященных изучению линолевой кислоты в качестве биомаркера. Когда некоторые исследования показывают, что более высокие уровни 18 : 2 в крови или жировой ткани связаны с более низким риском развития СД 2 [15, 16]. Другие не обнаруживают каких-либо значимых ассоциаций либо содержат противоречивые данные между линолевой ЖК в крови и СД 2 [17, 18]. В настоящем исследовании у мужчин 35–74 лет уровень линолевой ЖК обратно ассоциирован с наличием впервые выявленного диабета и значительно выше в группе с установленным диагнозом СД 2 (на основании анамнестических данных). По данным метаанализа проспективных исследований S.M. Mousavi и соавт. [7], каждое увеличение потребления линолевой ПНЖК на 5% связано со уменьшением риска развития СД 2 на 10%, в то время как снижение риска диабета на 15% наблюдается при увеличении уровня 18 : 2 в качестве биомаркера. Результаты исследования EPIC-InterAct [15] также предоставляют убедительные доказательства сильной обратной связи между уровнями линолевой ПНЖК крови и СД 2. Нами же анализировались уровень линолевой кислоты только на исходной точке исследования, а ее изменения с течением времени от впервые выявленного до уже установленного СД не оценивались, что могло привести к данным различиям. Кроме того, необходимо учитывать общее количество потребления с пищей линолевой ПНЖК, что не определялось в настоящем исследовании и нуждается в дальнейшем подтверждении.

Гамма-линоленовая ПНЖК (18 : 3, омега-6) относится к классу незаменимых омега-6 ЖК. В организм человека обычно поступает в составе биологически активных добавок. Из-за быстрого преобразования в омега-6 дигомо-гамма-линоленовую ПНЖК в крови и тканях обнаруживается в низких концентрациях [19]. Поэтому повышенное содержание гамма-линоленовой ЖК нельзя связать с высоким потреблением продуктов. В проспективном исследовании Z. Miao и соавт. [17] установлено, что исходные уровни 18 : 3 (омега-6) в эритроцитах были положительно связаны с возникновением СД 2 независимо от ИМТ и других потенциальных факторов, влияющих на результат. Авторы предположили, что высокий уровень циркулирующей гамма-линоленовой кислоты может быть фактором риска развития СД 2.

В рамках популяционного исследования KINH [20] было также обнаружено, что более высокие концентрации гамма-линоленовой и дигомо-гамма-линоленовой ПНЖК могут быть связаны с более высоким риском развития СД 2. В нашем случае уровни гамма-линоленовой кислоты оказались самыми высокими у лиц с установленным диагнозом СД 2. Кроме того, независимо от факторов риска (возраст, ИМТ, содержание глюкозы плазмы крови), выявлены прямые ассоциации между гамма-линоленовой ЖК и наличием СД 2, что может указывать на значимость данной ПНЖК в развитии заболевания.

Альфа-линоленовая ЖК (18 : 3, омега-3) является наиболее распространенной ПНЖК омега-3 класса. Однако человеческий организм не может синтезировать данную ПНЖК, следовательно, ее необходимо получать с пищей [13]. Среди известных пищевых масел льняное имеет самое высокое содержание альфа-линоленовой кислоты и является отличным источником добавок. В экспериментальных исследованиях на животных было показано, что потребление альфа-линоленовой ЖК может улучшать липидный профиль, лечить диабет и уменьшать осложнения, вызванные диабетом, а также снижать риск развития болезней системы кровообращения [21]. Тем не менее в одном из обширных систематических обзоров, зарегистрированных на PROSPERO, не нашлось доказательств того, что альфа-линоленовая ПНЖК изменяет метаболизм глюкозы или влияет на риск развития СД [8].

По данным 20 проспективных исследований, участвовавших в Консорциуме FORCE (<https://force.nutrition.tufts.edu/>), уровень альфа-линоленовой кислоты в крови (жировой ткани растительного происхождения) также не был значимо связан с СД 2 [22]. Часть данных, представленных в крупных ме-

таанализах, о влиянии альфа-линоленовой ЖК либо ограничены, либо низкого качества. Нами был установлен более высокий уровень альфа-линоленовой ПНЖК в группе мужчин с СД 2 (на основании анамнестических данных), а в модели 1 регрессионного анализа являлся значимым показателем, влияющим на наличие диабета, что противоречит большинству литературных данных и, конечно, требует дальнейшего изучения.

Олеиновая кислота (18 : 1) одна из наиболее распространенных омега-9 мононенасыщенных ЖК (МНЖК), содержащаяся как в животных, так и в растительных маслах. Составляет примерно 80% МНЖК в составе общих липидов плазмы [13]. Считается, что олеиновая ЖК может стимулировать секрецию глюкагоноподобного пептида-1, тем самым проявляя свое защитное действие при СД2 [23]. Более того, она может повышать чувствительность к инсулину, подавляя выработку активных форм кислорода и регулируя активность матриксных металлопротеиназ-2 [24]. Напротив, в крупном проспективном когортном исследовании [25] не наблюдалось какой-либо значительной общей связи между циркулирующей олеиновой кислотой и диабетом. В работе T. Plötz и соавт. [26] фиксируют токсичность олеиновой ЖК и ее неспособность нейтрализовать токсическое воздействие пальмитиновой кислоты. В поперечном исследовании M. Kang и соавт. [27] установили, что повышение 18 : 1 и активности десатуразы может приводить к нарушению метаболизма ЖК (в том числе МНЖК) и дисфункции жировой ткани. Следовательно, возникает состояние гиперсекреции проатерогенных, провоспалительных и продиабетических адипоцитокинов, способствующих развитию СД2. В нашем исследовании более высокие уровни олеиновой ЖК у мужчин с установленным и впервые выявленным СД, а также прямые ассоциации с наличием впервые выявленного диабета, вероятно, связаны с характерным накоплением жира в области передней брюшной стенки и висцерально, которое часто встречается у мужчин.

Гексадеценовая ЖК (16 : 1 омега-9) – еще одна омега-9 МНЖК, которая может быть получена в результате частичного β -окисления олеиновой ЖК. В основном обнаруживается в нейтральных липидах (триглицериды и эфиры холестерина) и моноцитах [28]. О гексадеценовой ЖК доступно очень мало информации. Эта МНЖК почти не упоминается в исследованиях либо встречается в эпидемиологических статьях, где ЖК просто указаны как второстепенный компонент определенных тканей без учета возможных биологических или биохимических последствий [29]. Недавние исследования показали,

что омега-9 гексадеценная ЖК проявляет сильное противовоспалительное действие *in vitro* и *in vivo*, которое отличается от воздействия омега-7 пальмитолевой кислоты (16 : 1) и сравнимо по величине с действием омега-3 ПНЖК [29]. В нашем случае концентрации гексадеценной МНЖК не отличались в исследуемых группах, однако в модели 3 регрессионного анализа выявлена обратная ассоциация с наличием «предиабета». Несмотря на то, что мы не оценивали активность данной омега-9 МНЖК, полученные результаты можно использовать в новых направлениях последующих исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках проведенного сравнительного исследования было показано, что уровни ненасыщенных ЖК плазмы крови у мужчин с установленным СД2 значительно отличаются от уровней ЖК у лиц с впервые диагностированным СД, «предиабетом», а также без диабета. У мужчин 35–74 лет наличие СД2 прямо ассоциировано с содержанием в плазме крови альфа-линоленовой и гамма-линоленовой ПНЖК; наличие впервые выявленного СД обратно ассоциировано с уровнем линолевой кислоты и прямо – с уровнем олеиновой ЖК; наличие «предиабета» обратно ассоциировано с содержанием гексадеценной кислоты. Таким образом, определение изменений профиля ненасыщенных ЖК может использоваться в качестве дополнительного прогностического биомаркера для выявления пациентов с риском развития СД.

Ограничения: не оценивались чувствительность и секреция инсулина, которые являются важными механизмами, способствующими риску развития СД 2 и (или) ухудшению гликемии.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th ed. Brussels, Belgium: 2021. Available at: <https://www.diabetesatlas.org>
2. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S13–S27. DOI: 10.2337/dc18-S002.
3. Rao Kondapally Seshasai S., Kaptoge S., Thompson A., Di Angelantonio E., Gao P., Sarwar N. et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N. Engl. J. Med*. 2011;364(9):829–841. DOI: 10.1056/NEJMoa1008862.
4. Lytrivi M., Castell A.L., Poitout V., Cnop M. Recent insights into mechanisms of β -cell lipo- and glucolipotoxicity in type 2 diabetes. *J. Mol. Biol.* 2020;432(5):1514–1534. DOI: 10.1016/j.jmb.2019.09.016.
5. Persaud S.J., Muller D., Belin V.D., Kitsou-Mylona I., Asare-Anane H., Papadimitriou A. et al. The role of arachidonic acid and its metabolites in insulin secretion from human islets of langerhans. *Diabetes*. 2007;56(1):197–203. DOI: 10.2337/db06-0490.
6. Lankinen M.A., Stančáková A., Uusitupa M., Ågren J., Pihlajamäki J., Kuusisto J. et al. Plasma fatty acids as predictors of glycaemia and type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2015;58(11):2533–2544. DOI: 10.1007/s00125-015-3730-5.
7. Mousavi S.M., Jalilpiran Y., Karimi E., Aune D., Larijani B., Mozaffarian D. et al. Dietary Intake of Linoleic Acid, Its Concentrations, and the Risk of Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Dose-Response Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. *Diabetes Care*. 2021;44(9):2173–2181. DOI: 10.2337/dc21-0438.
8. Brown T.J., Brainard J., Song F., Wang X., Abdelhamid A., Hooper L.; PUFAH Group. Omega-3, omega-6, and total dietary polyunsaturated fat for prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2019;366:l4697. DOI: 10.1136/bmj.l4697.
9. Zhou Y., Tian C., Jia C. Association of fish and n-3 fatty acid intake with the risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Br. J. Nutr.* 2012;108(3):408–417. DOI: 10.1017/S0007114512002036.
10. Li D. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and non-communicable diseases: meta-analysis based systematic review. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2015;24(1):10–15. DOI: 10.6133/ap-jcn.2015.24.1.21.
11. Драпкина О.М., Шальнова С.А., Имаева А.Э., Баланова Ю.А., Максимов С.А., Муромцева Г.А. и др. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации. Третье исследование (ЭССС-РФ-3). Обоснование и дизайн исследования. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(5):3246. DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3246.
12. Покровская М.С., Борисова А.Л., Метельская В.А., Ефимова И.А., Долудин Ю.В., Козлова В.А. и др. Роль биоанкирования в организации крупномасштабных эпидемиологических исследований. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):2958. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2958.
13. Shramko V.S., Polonskaya Y.V., Kashtanova E.V., Stakhneva E.M., Ragino Y.I. The short overview on the relevance of fatty acids for human cardiovascular disorders. *Biomolecules*. 2020;10(8):1127. DOI: 10.3390/biom10081127.
14. Choque B., Catheline D., Rioux V., Legrand P. Linoleic acid: between doubts and certainties. *Biochimie*. 2014;96:14–21. DOI: 10.1016/j.biochi.2013.07.012.
15. Forouhi N.G., Imamura F., Sharp S.J., Koulman A., Schulze M.B., Zheng J. et al. Association of Plasma Phospholipid n-3 and n-6 Polyunsaturated Fatty Acids with Type 2 Diabetes: The EPIC-InterAct Case-Cohort Study. *PLoS Med*. 2016;13(7):e1002094. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002094.
16. Wu J.H.Y., Marklund M., Imamura F., Tintle N., Ardisson Korat A.V., de Goede J. et al. Omega-6 fatty acid biomarkers and incident type 2 diabetes: pooled analysis of individual-level data for 39 740 adults from 20 prospective cohort studies. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(12):965–974. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30307-8.

17. Miao Z., Lin J.S., Mao Y., Chen G.D., Zeng F.F., Dong H.L. et al. Erythrocyte n-6 Polyunsaturated Fatty Acids, Gut Microbiota, and Incident Type 2 Diabetes: A Prospective Cohort Study. *Diabetes Care*. 2020;43(10):2435–2443. DOI: 10.2337/dc20-0631.
18. Takkunen M.J., Schwab U.S., de Mello V.D., Eriksson J.G., Lindström J., Tuomilehto J. et al. Longitudinal associations of serum fatty acid composition with type 2 diabetes risk and markers of insulin secretion and sensitivity in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Eur. J. Nutr.* 2016;55(3):967–979. DOI: 10.1007/s00394-015-0911-4.
19. Sergeant S., Rahbar E., Chilton F.H. Gamma-linolenic acid, dihommo-gamma linolenic, eicosanoids and inflammatory processes. *Eur. J. Pharmacol.* 2016;785:77–86. DOI: 10.1016/j.ejphar.2016.04.020.
20. Yary T., Voutilainen S., Tuomainen T.P., Ruusunen A., Nurmi T., Virtanen J.K. Serum n-6 polyunsaturated fatty acids, $\Delta 5$ - and $\Delta 6$ -desaturase activities, and risk of incident type 2 diabetes in men: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2016;103(5):1337–1343. DOI: 10.3945/ajcn.115.128629.
21. Yuan Q., Xie F., Huang W., Hu M., Yan Q., Chen Z. et al. The review of alpha-linolenic acid: Sources, metabolism, and pharmacology. *Phytother. Res.* 2022;36(1):164–188. DOI: 10.1002/ptr.7295.
22. Qian F., Ardisson Korat A.V., Imamura F., Marklund M., Tintle N., Virtanen J.K. et al. n-3 Fatty Acid Biomarkers and Incident Type 2 Diabetes: An Individual Participant-Level Pooling Project of 20 Prospective Cohort Studies. *Diabetes Care*. 2021;44(5):1133–1142. DOI: 10.2337/dc20-2426.
23. Zhang L.W., McMahon Tobin G.A., Rouse R.L. Oleic acid and glucose regulate glucagon-like peptide 1 receptor expression in a rat pancreatic ductal cell line. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2012;264(2):274–283. DOI: 10.1016/j.taap.2012.08.008.
24. Nemezc M., Constantin A., Dumitrescu M., Alexandru N., Filippi A., Tanko G. et al. The distinct effects of palmitic and oleic acid on pancreatic beta cell function: the elucidation of associated mechanisms and effector molecules. *Front. Pharmacol.* 2019;9:1554. DOI: 10.3389/fphar.2018.01554.
25. Ma W., Wu J.H., Wang Q., Lemaitre R.N., Mukamal K.J., Djoussé L. et al. Prospective association of fatty acids in the de novo lipogenesis pathway with risk of type 2 diabetes: the Cardiovascular Health Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2015;101(1):153–163. DOI: 10.3945/ajcn.114.092601.
26. Plötz T., Krümmel B., Laporte A., Pingitore A., Persaud S.J., Jörns A. et al. The monounsaturated fatty acid oleate is the major physiological toxic free fatty acid for human beta cells. *Nutr. Diabetes.* 2017;7(12):305. DOI: 10.1038/s41387-017-0005-x.
27. Kang M., Lee A., Yoo H.J., Kim M., Kim M., Shin D.Y. et al. Association between increased visceral fat area and alterations in plasma fatty acid profile in overweight subjects: a cross-sectional study. *Lipids Health Dis.* 2017;16(1):248. DOI: 10.1186/s12944-017-0642-z.
28. Astudillo A.M., Meana C., Guijas C., Pereira L., Lebrero P., Balboa M.A. et al. Occurrence and biological activity of palmitoleic acid isomers in phagocytic cells. *J. Lipid Res.* 2018;59(2):237–249. DOI: 10.1194/jlr.M079145.
29. Guijas C., Meana C., Astudillo A.M., Balboa M.A., Balsinde J. Foamy monocytes are enriched in cis-7-hexadecenoic fatty acid (16:1n-9), a possible biomarker for early detection of cardiovascular disease. *Cell Chem. Biol.* 2016;23(6):689–699. DOI: 10.1016/j.chembiol.2016.04.012.

Вклад авторов

Шрамко В.С. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, написание статьи. Симонова Г.И., Афанасьева А.Д. – внесение в рукопись правки с целью повышения научной ценности статьи. Щербакова Л.В. – анализ и интерпретация данных. Баланова Ю.А. – окончательное утверждение для публикации рукописи. Имаева А.Э., Шальнова С.А. – проверка критически важного интеллектуального содержания. Рагино Ю.И. – разработка концепции и дизайна, окончательное утверждение для публикации рукописи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Информация об авторах

Шрамко Виктория Сергеевна – канд. мед. наук, науч. сотрудник, лаборатория клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, руководитель отдела клинико-биохимических и молекулярно-генетических методов исследований клиники, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, Nosova@211.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0436-2549>

Симонова Галина Ильинична – д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, гл. науч. сотрудник, лаборатория этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, g.simonova2019@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4030-6130>

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

Афанасьева 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, 0000-0001-7875-1566

Баланова Юлия Андреевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник, отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦ ТПМ, г. Москва, jbalanova@gnicpm.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8011-2798>

Имаева Асия Эмвяровна – д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник, отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦ ТПМ, г. Москва, Almaeva@gnicpm.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9332-0622>

Шальнова Светлана Анатольевна – д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦ ТПМ, г. Москва, SShalnova@gnicpm.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2087-6483>

Рагино Юлия Игоревна – д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, гл. науч. сотрудник, лаборатория клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, руководитель НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, ragino@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4936-8362>

(✉) **Шрамко Виктория Сергеевна**, Nosova@211.ru

Поступила в редакцию 01.07.2024;
одобрена после рецензирования 08.07.2024;
принята к публикации 12.09.2024

УДК 616.24-006.6-074:577.112+577.113
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-134-140>

Эффективность двух доступных наборов для амплификации трех нуклеотидных полиморфизмов, содержащих GC-богатые участки: 181946 G/A (rs2293347), -191 C/A (rs712830) и -216G/T (rs712829), у больных немелкоклеточным раком легкого

Юришич В.¹, Обрадович Я.², Павлович С.³, Тошич Н.³, Гуляева Л.Ф.⁴, Герштейн Е.С.⁵, Кушлинский Н.Е.⁵

¹ Факультет медицинских наук, Крагуевацкий университет
Сербия, 34000, г. Крагуевац, ул. Светозара Марковича, 69

² Институт биологии и экологии, Крагуевацкий университет
Сербия, 34000, г. Крагуевац, ул. Радоя Домановича, 12

³ Институт молекулярной генетики и геномной инженерии, Белградский университет
Сербия, 11000, г. Белград, ул. Студенческий пр., 1

⁴ Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины (ФИЦ ФТМ)
Россия, 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

⁵ Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) онкологии им. Н.Н. Блохина
Россия, 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 24

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – сравнительный анализ двух доступных наборов, содержащих в одной реакционной смеси все реагенты и добавки, включая 100 mM Tris-HCl, 100 mM KCl, 4 mM MgSO₄, 0,2% of Tween 20, необходимых для амплификации трех наиболее часто встречающихся у больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) полиморфизмов гена рецептора эпидермального фактора роста EGFR: 181946 G/A (rs2293347), -191 C/A (rs712830) и -216G/T (rs712829).

Материалы и методы. Протокол для генотипирования 181946C>T, 191C>A и -216G/T был уточнен в соответствии с ранее представленными данными. Продукты полимеразной цепной реакции (ПЦР) размером 197 bp детектировали с помощью электрофореза в 2%-м агарозном геле с последующим окрашиванием этидиум бромидом.

Результаты. Наборы реактивов Biomaster HS Taq-PCR Color 2× и Biomaster LR HS PCR 2× были эффективны для амплификации 181946 G/A, локализованной в интроне гена EGFR. Кроме того, полиморфизмы -191 C/A (rs712829) и -216G/T (rs712829), расположенные в промоторном участке и содержащие чрезвычайно высокое количество GC, успешно амплифицировались с помощью набора Biomaster LR HS PCR 2×.

Заключение. В настоящем исследовании показано, что наборы реактивов Biomaster HS Taq-PCR Color 2× и Biomaster LR HS PCR 2× эффективны для амплификации 181946 G/A, локализованного в интроне гена EGFR. Кроме того, EGFR SNP -191 C/A, локализованный в промоторном участке с крайне высоким содержанием GC-пар, успешно амплифицировался с помощью набора реактивов Biomaster LR HS PCR 2х.

Ключевые слова: добавки, амплификация, EGFR, НМРЛ, полиморфизм, ПЦР, реагенты

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

Источник финансирования. Эта работа частично поддерживалась Министерством образования, науки и технологического развития Республики Сербия (№ 451-03-137/2025-03/200111, 451-03-136/2025-03/200378).

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (протокол № 5 от 02.10.2022).

Для цитирования: Юришич В., Обрадович Я., Павлович С., Тошич Н., Гуляева Л.Ф., Герштейн Е.С., Кушлинский Н.Е. Эффективность двух доступных наборов для амплификации трех нуклеотидных полиморфизмов, содержащих GC-богатые участки: 181946 G/A (rs2293347), -191 C/A (rs712830) и -216G/T (rs712829), у больных немелкоклеточным раком легкого. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(1):134–140. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-134-140>.

Efficiency of two available kits for amplification of three EGFR SNPs in patients with NSCLC: 181946 G/A (rs2293347), -191 C/A (rs712830) and -216G/T (rs712829) with GC-rich regions

Jurišić V.¹, Obradović J.², Tošić N., Pavlović S.³, Gulaeva L.F.⁴, Gershtein E.S.⁵, Kushlinskii N.E.⁵

¹ Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac
69, Svetozar Markovic Str., Kragujevac, 34000, Republic Serbia

² Institute of Biology and Ecology, Faculty of Science, University of Kragujevac
12, Radoja Domanovicha Str., Kragujevac, 34000, Republic Serbia

³ Institute of Molecular Genetics and Genetic Engineering, University of Belgrade
1, Student Ave., Belgrade, 11000, Republic Serbia

⁴ University of Medicine
52, Krasny Av., Novosibirsk, 630091, Russian Federation

⁵ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology,
24, Kashirskoye highway, Moscow, 115522, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To conduct a comparative analysis of two available kits that contain all necessary reagents and additives in a single reaction mixture, including 100 mM Tris-HCl, 100 mM KCl, 4 mM MgSO₄, 0.2% of Tween 20, for the amplification of the three most common EGFR (epidermal growth factor receptor) gene polymorphisms in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC): 181946 G/A (rs2293347), -191 C/A (rs712830) and -216G/T (rs712829).

Materials and methods. The protocol for genotyping 181946C>T, 191C>A and -216G/T was refined according to previously reported data. Polymerase chain reaction (PCR) products measuring 197 bp were detected using electrophoresis in a 2% agarose gel, followed by staining with ethidium bromide.

Results. The Biomaster HS Taq-PCR Color 2× and Biomaster LR HS PCR 2× reagent kits were effective for amplification of 181946 G/A polymorphism located in the intron of the *EGFR* gene. Additionally, polymorphisms -191 C/A (rs712829) and -216G/T (rs712829), located in the promoter region and containing a high GC content, were successfully amplified using the Biomaster LR HS PCR 2× kit.

Conclusion. The present study shows that the Biomaster HS Taq-PCR Color 2× and Biomaster LR HS PCR 2× reagent kits are effective for amplification of 181946 G/A polymorphism located in the intron of the *EGFR* gene. Furthermore, the EGFR SNP -191 C/A, located in the promoter region with a high GC content, was successfully amplified using the Biomaster LR HS PCR 2× reagent kit.

Keywords: additives, amplification, EGFR, NSCLC, polymorphism, PCR, reagents

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

Source of Financing. This study was partially supported by the Ministry of Education, Science and Technological Development of the Republic of Serbia.

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 N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Protocol No. 5 of 2.10.2022).

For citation: Jurišić V., Obradović J, Tošić N, Pavlović S., Gulaeva L.F., Gershtein E.S., Kushlinskii N.E. Efficiency of two available kits for amplification of three EGFR SNPs in patients with NSCLC: 181946 G/A (rs2293347), -191 C/A (rs712830) and -216G/T (rs712829) with GC-rich regions. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(1):134–140. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-134-140>.

ВВЕДЕНИЕ

Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) принадлежит к семейству рецепторных тирозинкиназ. Он оказывает большое влияние на рост и дифференцировку как клеток нормального легкого, так и клеток рака легкого, а его онкогенный потенциал давно обнаружен и хорошо доказан [1–3]. Несколько описанных ранее однонуклеотидных полиморфизмов (SNPs) гена *EGFR* ассоциированы с регуляцией синтеза рецепторного белка [1, 2, 4]. Учитывая роль *EGFR* в канцерогенезе, пролиферации и дифференцировке, исследование полиморфизмов *EGFR* у больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) имеет большое значение [3]. Однако промоторный участок *EGFR*, который мы исследовали, – один из регионов с крайне высоким содержанием гуанин-цитозиновых (GC) пар нуклеотидов, которые составляют до 75,45% [5], поэтому его амплификация должна проводиться в особых условиях.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) – используемый во всем мире метод выявления мутаций гена *EGFR*. Однако требуется особая оптимизация каждого протокола ПЦР, в особенности в тех случаях, когда амплифицируют GC-богатые участки, поскольку они имеют тенденцию к формированию вторичных структур, прерывающих стандартную ПЦР-амплификацию [6–8]. Ранее мы показали, что для амплификации SNPs в промоторном участке *EGFR* требуется трудоемкая стратегия оптимизации протокола ПЦР [5, 9]. До недавнего времени не существовало наборов, содержащих полную реакционную смесь для амплификации таких сложных GC-богатых участков. В данном исследовании мы впервые протестировали наборы Biomaster LR HS PCR 2× (BiolabMix, Россия) и HS Taq-PCR Color 2× (BiolabMix, Россия) с готовыми реакционными смесями для амплификации двух SNP: 181946 G/A и -191 C/A с помощью

метода ПЦР с рестрикцией длины фрагмента, содержащего полиморфизм (restriction fragment length polymorphism, RFLP).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Наборы QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen, Германия) и DNA Kits (Invitrogen/Life Technologies, Карлсбад, США) были использованы для выделения ДНК из крови здоровых доноров и парафиновых блоков фиксированных в формалине опухолевых тканей больных НМРЛ соответственно. Как минимум три анализа были выполнены в каждой из исследованных групп. Идентичный образец из каждой группы – это образец, использованный для определения одного и того же полиморфизма. Материал делили таким образом, чтобы тестируемые реагенты всегда проверялись на одном и том же образце, чтобы избежать ошибок и неправильных результатов.

Концентрацию ДНК в полученных образцах в обоих случаях определяли с помощью Qubit® Fluorometer (Invitrogen/Life Technologies, США). Исследование и использование образцов тканей в научных целях одобрено местным этическим комитетом.

Протокол для генотипирования 181946C>T был уточнен в соответствии с ранее представленными данными [4] с небольшими модификациями, а именно: температурный профиль ПЦР при использовании KAPA Taq Hot Start PCR Kits состоял из исходной денатурации (95 °C, 5 мин); 45 циклов денатурации (94 °C, 30 с), отжига при (55 °C, 30 с) и удлинения (72 °C, 60 с), а также финального удлинения (72 °C, 7 мин). Суммарный объем реакционной смеси для ПЦР составлял 25 µl, включая 0,5 µl геномной ДНК, 0,4 µM каждого праймера, 0,2 mM каждого из dNTPs, магния в концентрации, соответствующей 1,7 mM MgCl₂, и 1 U KAPA Taq DNA polymerase в 1× PCR буфере.

ра А. Продукты ПЦР размером 244 бр детектировали с помощью электрофореза в 2%-м агарозном геле с последующим окрашиванием этидиум бромидом.

Для генотипирования 191С>А и -216G/Т полиморфизма EGFR использовали ранее описанный протокол [1] с несколькими модификациями [5, 9]. Все ПЦР проводили с помощью КАРА Taq Hot Start PCR Kits (Кара Biosystems, США). Температурный профиль состоял из исходной денатурации (95 °С, 5 мин); 45 циклов денатурации (94°С, 30 с), отжига (63 °С, 30 с) и удлинения (72 °С, 60 с), а также финального удлинения (72 °С, 7 мин). Суммарный объем реакционной смеси для ПЦР составлял 25 µl, включая 0,4 µl геномной ДНК, 0,4 µM каждого праймера, 0,2 mM каждого из dNTPs, 1,5 M бетаина и 1 U КАРА Taq DNA polymerase в 1× PCR буфера А (с 1,5 mM MgCl₂). Продукты ПЦР размером 197 бр детектировали с помощью электрофореза в 2%-м агарозном геле с последующим окрашиванием этидиум бромидом.

Biomaster HS Taq-PCR Color 2× (BiolabMix, Россия) и Biomaster LR HS PCR 2× (BiolabMix, Россия), содержащие 100 mM Tris-HCl, 100 mM KCL, 4 mM MgSO₄, по 0,2% Tween 20 и DMSO, были протестированы в соответствии с инструкциями производителя и приведены в соответствие с теми же протоколами PCR-RFLP для обоих SNP. Реакцию ПЦР проводили в суммарном объеме 25 µl с 0,4 или 0,5 µl геномной ДНК и 0,4 µM каждого из праймеров. Температурные профили реакций соответствовали описанным ранее.

Для расщепления RFLP -191С>А использовали рестриктазу Cfr42I, (Fermentas/Thermo Fisher Scientific, Вильнюс, Литва), а для расщепления RFLP 181946С>Т – рестриктазу Fast Digest TfiI, (PfeI) (Fermentas/Thermo Fisher Scientific, Вильнюс, Литва). Продукты реакции детектировали с помощью электрофореза в 3%-м агарозном геле.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Это исследование показало эффективность изученных наборов для амплификации трех наиболее важных полиморфизмов гена *EGFR*, содержащих GC-богатые участки, в образцах тканей больных НМРЛ. Для 181946 G/A анализ методом ПЦР с помощью обоих наборов Biomaster приводил к образованию фрагмента размером 244 бр (рис. 1). Ни один из наборов не влиял на результаты последующего анализа методом RFLP, а именно: продукты RFLP представляли собой для 181946G фрагменты размером 244 бр и для 181946 А – фрагменты размером 171 бр (рис. 2).

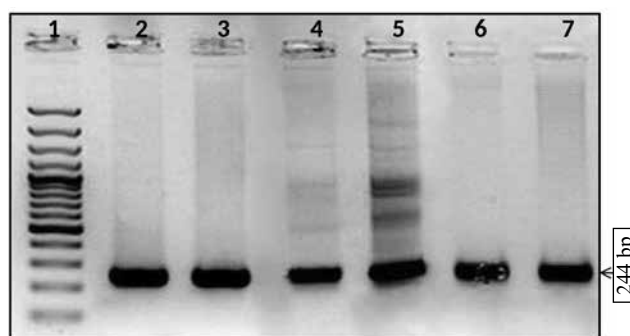


Рис. 1. ПЦР продуктов амплификации полиморфизма 181946G/A (D994D) (rs2293347) с использованием Biomaster HS Taq-PCR Color (2×) и Biomaster LR HS PCR (2×) в отдельных реакционных смесях: 1 – стандарты, 2 – контрольная ДНК, 3 – ДНК НМРЛ, 4 – контрольная ДНК с Biomaster HS Taq-PCR Color (2×), 5 – ДНК НМРЛ с Biomaster HS Taq-PCR Color (2×), 6 – контрольная ДНК с Biomaster LR HS PCR (2×), 7 – ДНК НМРЛ с Biomaster LR HS PCR (2×)

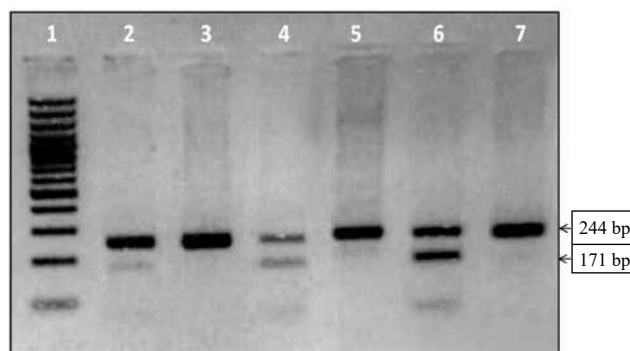


Рис. 2. Продукты PCR-RFLP для полиморфизма 181946G/A (D994D) (rs2293347) с Biomaster HS Taq-PCR Color (2x) и Biomaster LR HS PCR (2x) в отдельных реакционных смесях: lane 1 – стандарты, lane 2 – контрольная ДНК, lane 3 – ДНК НМРЛ, lane 4 – контрольная ДНК с Biomaster HS Taq-PCR Color (2x), lane 5 – ДНК НМРЛ with Biomaster HS Taq-PCR Color (2x), lane 6 – контрольная ДНК с Biomaster LR HS PCR (2x), lane 7 – ДНК НМРЛ with Biomaster LR HS PCR (2x)

Biomaster LR HS PCR 2× протестировали для -191С/А, была выявлена соответствующая ПЦР амплификация (рис. 3). Biomaster HS Taq-PCR Color 2× не позволял получить желаемые продукты ПЦР размером 197 бр (рис. 3). Вместо этого в агарозном геле было видно множество смазанных и дополнительных полос размером больше ожидаемого. Поскольку при использовании Biomaster HS Taq-PCR Color 2× амплификации не было, мы проводили RFLP-анализ только для продуктов, полученных с помощью Biomaster LR HS PCR 2× kit, и визуализировали фрагмент 191 бр, который соответствует образцам ДНК с гомозиготой дикого типа (-191GG) (рис. 4).

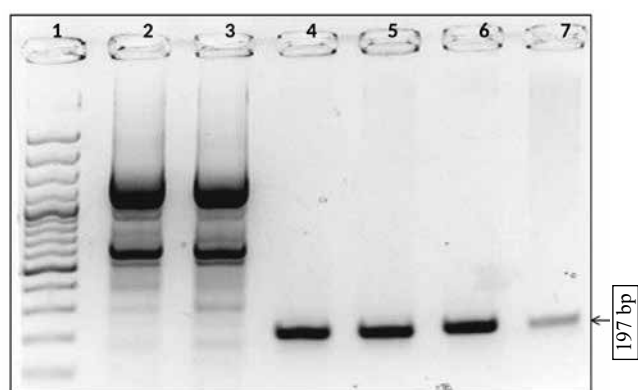


Рис. 3. Продукты ПЦР для полиморфизмов -191C/A (rs712830) and for -216G/T (rs712829) с Biomaster HS Taq-PCR Color (2x) и Biomaster LR HS PCR (2x) в отдельных реакционных смесях: lane 1 – стандарты, lane 2 – контрольная ДНК с Biomaster HS Taq-PCR Color (2x), lane 3 – ДНК НМРЛ с Biomaster HS Taq-PCR Color (2x), lane 4 – контрольная ДНК с Biomaster LR HS PCR (2x), lane 5 – ДНК НМРЛ с Biomaster LR HS PCR (2x), lane 6 – контрольная ДНК, lane 7 – ДНК НМРЛ

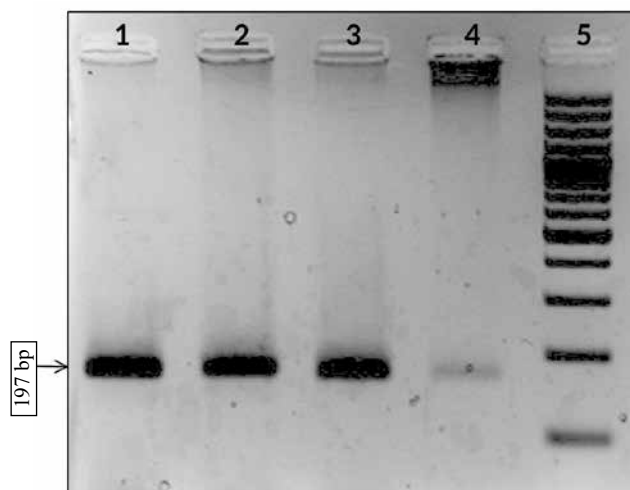


Рис. 4. Продукты PCR-RFLP для полиморфизма -191C/A (rs712830) с реакционной смесью Biomaster LR HS PCR (2x): lane 1 – контрольная ДНК с Biomaster LR HS PCR (2x), lane 2 – ДНК НМРЛ с Biomaster LR HS PCR (2x), lane 3 – контрольная ДНК, lane 4 – ДНК НМРЛ, lane 5 – стандарты

Продукты, получающиеся в результате PCR-RFLP для полиморфизма -16G/T (rs712829) с использованием реакционной смеси Biomaster LR HS, показаны на рис. 5.

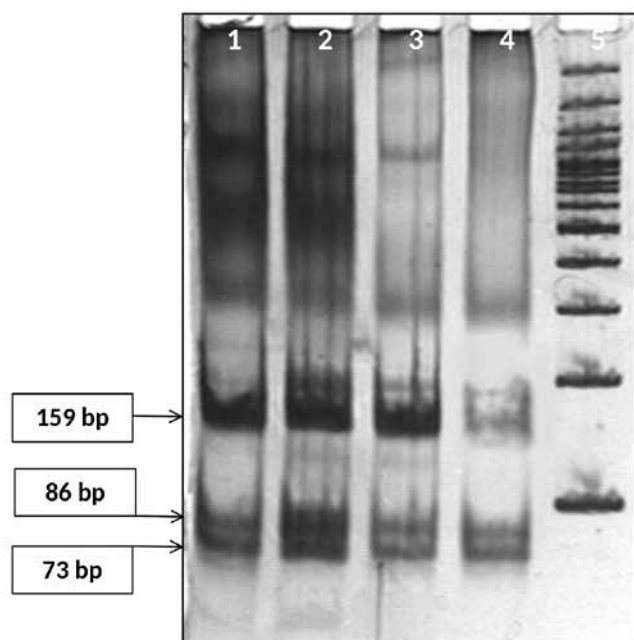


Рис. 5. Продукты PCR-RFLP для полиморфизма -16G/T (rs712829) с реакционной смесью Biomaster LR HS PCR (2x): lane 1 – контрольная ДНК с Biomaster LR HS PCR (2x), lane 2 – ДНК НМРЛ с Biomaster LR HS PCR (2x), lane 3 – контрольная ДНК, lane 4 – ДНК НМРЛ, lane 5 – стандарты

ОБСУЖДЕНИЕ

Общепринятый протокол ПЦР является основой широкого спектра биологических экспериментов, включая исследование EGFR, однако в каждом конкретном случае необходимо учитывать и соблюдать специфические условия реакции. Несмотря на то, что этот процесс может потребовать значительного времени и финансовых затрат, начиная с дизайна праймеров, подбора материалов, реагентов, реакционных смесей, протокола и температурного профиля амплификации и т.д., включая стратегию выявления и устранения неполадок, оптимизация методики ПЦР неизбежна, особенно, когда нужно амплифицировать GC-богатые участки [3, 5, 10]. Эти участки с высоким содержанием GC-пар образуют вторичные структуры и проявляют резистентность к денатурации, что приводит к неправильному прикреплению праймеров.

Было предпринято несколько попыток решить эти проблемы, включая модификацию праймеров или температурных условий [11], использование различных добавок [7, 9]. Обычно используются усиливающие реагенты для увеличения выхода и специфичности реакции на таких сложных ДНК матрицах [6, 8, 11–13]. Ранее мы подобрали подходящую концентрацию матрицы ДНК, температурные условия и оптимальную концентрацию $MgCl_2$ для амплификации EGFR SNPs в промоторных участках, содержащих до 75,45% GC [3, 5], и протестировали эффекты различных добавок, увеличивающих специфичность ПЦР [7, 9].

В настоящем исследовании мы описываем преимущества использования наборов Biomaster, поскольку они минимизируют риск контаминации, так как включают все реагенты и добавки, необходимые для проведения ПЦР, в одной реакционной смеси. Кроме того, уменьшается время приготовления базовой реакционной смеси. Наши результаты показывают, что наборы Biomaster обеспечивают более успешную реакцию ПЦР по сравнению с ПЦР в отсутствие этих наборов. В состав набора Biomaster LR HS PCR 2× входит комбинация HS-Taq и Pfu ДНК-полимераз со стабилизаторами ДНК-полимераз и соответствующими добавками, помогающими проведению реакции ПЦР. Он даже содержит 0,2% of Tween 20, который, как было показано [14], уменьшает количество неспецифических полос. Производителем было предложено при необходимости добавлять несколько больше DMSO, для которого также ранее подтверждена важная роль в данной реакции. Буферы для ПЦР, используемые для приготовления реакционной смеси, обычно содержат $MgCl_2$, тогда как буфер Biomaster LR HS PCR 2× – $MgSO_4$, что вероятно увеличивает полимеразную активность [8].

Этот набор подходит для протяженных, сложных участков и для GC-богатых фрагментов. И здесь мы показываем, что ожидаемые продукты PCR-RFLP для -191C>A из образцов рака легкого визуализируются при гель-электрофорезе (см. рис. 3, 4). Это даже не длинный фрагмент ПЦР (размером 244 bp). Для 181946 G/A адекватно работал как этот набор, так и Biomaster HS Taq-PCR Color 2× (см. рис. 1, 2).

Biomaster HS Taq-PCR Color 2× используют для общепринятой ПЦР и для матриц длиной до 5 kbp. Он уже содержит красители, поэтому нет необходимости в загрузке соответствующего буфера при электрофорезе. Благодаря высокой плотности, реакционная смесь легче проникает в лунку агарозного геля. Этот набор не подходит для -191C>A, поскольку не выявлено ожидаемых продуктов ПЦР (см. рис. 3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящем исследовании мы показали, что Biomaster HS Taq-PCR Color 2× и Biomaster LR HS PCR 2× эффективны для амплификации 181946 G/A, локализованного в интроне гена *EGFR*. Кроме того, *EGFR* SNP -191C/A, локализованный в промоторном участке с крайне высоким содержанием GC-пар, успешно амплифицировался с помощью Biomaster LR HS PCR 2×.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Liu W., Innocenti F., Wu M.H., Desai A.A., Dolan M.E., Cook E.H. et al. A functional common polymorphism in a Sp1 recognition site of the epidermal growth factor receptor gene promoter. *Cancer Res.* 2005;65(1):46–53. PMID: 15665278.
2. Nomura M., Shigematsu H., Li L., Suzuki M., Takahashi T., Estess P. et al. Polymorphisms, mutations, and amplification of the *egfr* gene in non-small cell lung cancers. *PLoS Med.* 2007;4(4):e125. DOI: 10.1371/journal.pmed.0040125.
3. Obradović J., Djordjević N., Tošić N., Mrdjanović J., Stanković B., Stanić J. et al. Frequencies of EGFR single nucleotide polymorphisms in non-small cell lung cancer patients and healthy individuals in the Republic of Serbia: a preliminary study. *Tumor Biol.* 2016;37(8):10479–10486. DOI: 10.1007/s13277-016-4930-4.
4. Ma F., Sun T., Shi Y., Yu D., Tan W., Yang M. et al. Polymorphisms of EGFR predict clinical outcome in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib. *Lung Cancer.* 2009;66(1):114–119. DOI: 10.1016/j.lungcan.2008.12.025.
5. Obradovic J., Jurisic V., Tosic N., Mrdjanovic J., Perin B., Pavlovic S. et al. Optimization of PCR conditions for amplification of GC-Rich EGFR promoter sequence. *J. Clin. Lab. Anal.* 2013;27(6):487–493. DOI: 10.1002/jcla.21632.
6. Hubé F., Reverdiau P., Iochmann S., Gruel Y. Improved PCR method for amplification of GC-rich DNA sequences. *Mol. Biotechnol.* 2005;31(1):81–84. DOI: 10.1385/MB:31:1:081.
7. Jensen M.A., Fukushima M., Davis R.W. DMSO and betaine greatly improve amplification of GC-rich constructs in de novo synthesis. *PLoS One.* 2010;5(6):e11024. DOI: 10.1371/journal.pone.0011024.
8. Strien J., Sanft J., Mall G. Enhancement of PCR Amplification of moderate GC-containing and highly GC-rich DNA Sequences. *Mol. Biotechnol.* 2013;54(3):1048–1054. DOI: 10.1007/s12033-013-9660-x.
9. Jurišić V., Obradović J., Tošić N., Pavlović S., Kulić M., Djordjević N. Effects of DMSO, glycerol, betaine and their combinations in detecting single nucleotide polymorphisms of epidermal growth factor receptor (EGFR) gene promoter sequence in non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2016;128:275–279. DOI: 10.1016/j.jpba.2016.05.010.
10. Lorenz T.C. Polymerase chain reaction: basic protocol plus troubleshooting and optimization strategies. *J. Vis. Exp.* 2012;(63):e3998. DOI: 10.3791/3998.
11. Sahdev S., Saini S., Tiwari P., Saxena S., Singh Saini K. Amplification of GC-rich genes by following a combination strategy of primer design, enhancers and modified PCR cycle conditions. *Mol. Cell Probes.* 2007;21(4):303–307. DOI: 10.1016/j.mcp.2007.03.004.
12. Naz S., Fatima A. Amplification of GC-rich DNA for high-throughput family based genetic studies. *Mol. Biotechnol.* 2013;53(3):345–350. DOI: 10.1007/s12033-012-9559-y.
13. Wei M., Deng J., Feng K., Yu B., Chen Y. Universal method facilitating the amplification of extremely GC-rich DNA fragments from genomic DNA. *Anal. Chem.* 2010;82(14):6303–6307. DOI: 10.1021/ac100797t.
14. Bachmann B., Luke W., Hunsmann G. Improvement of PCR amplified DNA sequencing with the aid of detergents. *Nucleic Acids Res.* 1990;18(5):1309. DOI: 10.1093/nar/18.5.1309.

Вклад авторов

Юришич В. – разработка концепции и дизайна статьи, пробоподготовка, сбор материала, выполнение биохимического раздела исследований; анализ литературы; анализ и интерпретация данных; написание и оформление текста рукописи. Обрадович Дж. – пробоподготовка, выполнение биохимического раздела исследований. Павлович С. – выполнение биохимического раздела исследования. Тошич Н. – выполнение раздела лучевых исследований. Гуляева Л.Ф. – сбор материала. Герштейн Е.С. – перевод статьи; участие в формировании концепции статьи. Кушлинский Н.Е. – содержательное научное редактирование, согласование финальной версии рукописи.

Информация об авторах

Юришич Владимир – д-р мед. наук, профессор, Крагуевацкий университет, факультет медицинских наук, г. Крагуевац, Республика Сербия, juriscvladimir@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6525-128X>

Обрадович Ясмينا – д-р биол. наук, науч. сотрудник, отдел естественных наук, Институт информационных технологий, Крагуевацкий университет, г. Крагуевац, Республика Сербия, jasmyna.m.obradovic@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8853-6525>

Тошич Наташа – д-р биол. наук, науч. сотрудник в области биологии, Институт молекулярной генетики и геномной инженерии, Белградский университет, г. Белград, Республика Сербия, natasa.tosic@imgge.bg.ac.rs, <https://orcid.org/0000-0002-1293-6215>

Павлович Соня – д-р биол. наук, профессор, Институт молекулярной генетики и геномной инженерии, Белградский университет, г. Белград, Сербия, sonya@sezampro.rs <https://orcid.org/0000-0002-2915-1641>

Гуляева Людмила Федоровна – д-р биол. наук, профессор, вед. науч. сотрудник, ФИЦ ФТМ, г. Новосибирск, lfgulyaeva@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7693-3777>

Герштейн Елена Сергеевна – д-р мед. наук, профессор, вед. науч. сотрудник, лаборатория клинко-диагностической консультативно-диагностического центра, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, г. Москва, esgershtein@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3321-801X>

Кушлинский Николай Евгеньевич – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, науч. руководитель лаборатории клинко-диагностической консультативно-диагностического центра, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, г. Москва, biochimia@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3898-4127>

(✉) **Юришич Владимир**, juriscvladimir@gmail.com

Поступила в редакцию 05.11.2024;
одобрена после рецензирования 22.11.2024;
принята к публикации 28.11.2024

УДК УДК 616.13-004.6:616-002]-092-085
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-141-153>

Атеросклероз и воспаление – путь от патогенеза к терапии: обзор современного состояния проблемы (часть 1)

**Авагимян А.А.¹, Кактурский Л.В.², Уразова О.И.³, Трофименко А.И.⁴, Сукиасян Л.М.¹,
Коган Е.А.⁵, Демура Т.А.⁵, Погосова Н.В.^{6,7}**

¹ Ереванский государственный медицинский университет им. Мхитара Гераци (ЕГМУ им. М. Гераци)
Республика Армения, 0025, г. Ереван, ул. Корюна, 2а

² Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А.П. Авцына Федерального
государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии им. академика
Б.В. Петровского» (НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»)
Россия, 117418, г. Москва, ул. Цюрупы, 3

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

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

⁵ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
(Первый МГМУ им. И.М. Сеченова) (Сеченовский Университет)
Россия, 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

⁶ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова (НМИЦК им. акад.
Е.И. Чазова)
Россия, 121552, г. Москва, ул. Академика Чазова, 15а, стр. 6

⁷ Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы (РУДН им. Патриса Лумумбы)
Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

РЕЗЮМЕ

Атеросклероз и ассоциированные с ним болезни системы кровообращения являются актуальной проблемой общественного здравоохранения, а также активно развивающимся направлением исследований как в фундаментальной, так и клинической медицине. Несмотря на многолетнюю историю изучения заболевания, до сих пор многие аспекты этиологии и патогенеза атеросклероза остаются неясными.

Традиционно патогенез атеросклероза рассматривают с позиции очагового накопления отдельных фракций липопротеинов в сосудистой стенке артерий. Однако в атерогенезе активное участие принимают факторы как врожденного, так и адаптивного иммунитета. Клетки и медиаторы иммунной системы вступают в сложное взаимодействие с клеточным и внеклеточным компонентами всех слоев сосудистой стенки. Вследствие этого большинство исследователей пришли к консенсусу о ключевой роли воспаления в инициации, прогрессировании, а также дестабилизации атеросклеротической бляшки.

Таким образом, атерогенез можно рассматривать не только как дисметаболический, но и как иммуновоспалительный процесс. Целью настоящей лекции является обобщение новейших данных о роли воспаления на разных этапах атеросклеротического континуума.

Ключевые слова: атеросклероз, атерогенез, липопротеины, воспаление, атеросклеротическая бляшка, атерома

✉ Авагимян Ашот Арманович, avagimyan.cardiology@mail.ru

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

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

Для цитирования: Авагимян А.А., Кактурский Л.В., Уразова О.И., Трофименко А.И., Сукиасян Л.М., Коган Е.А., Демура Т.А., Погосова Н.В. Атеросклероз и воспаление – путь от патогенеза к терапии: обзор современного состояния проблемы (часть 1). *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(1):141–153. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-141-153>.

Atherosclerosis and inflammation – from pathogenesis to treatment: current state of affairs (Part I)

Avagimyan A.A.¹, Kaktursky L.V.², Urazova O.I.³, Trofimenko A.I.⁴, Sukiasyan L.M.¹, Kogan E.A.⁵, Demura T.A.⁵, Pogosova N.V.^{6,7}

¹ Mkhitar Heratsi Yerevan State Medical University
2a, Koryuna Str., Yerevan, 0025, Republic of Armenia

² Avtsyn Research Institute of Human Morphology of the Federal state budgetary scientific institution “Petrovsky National Research Center of Surgery”
3, Tsuryupy Str., Moscow, 117418, Russian Federation

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

⁴ Kuban State Medical University (KubSMU)
4, Mitrofana Sedina Str., Krasnodar, 350063, Russian Federation

⁵ I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
8, Build. 2, Trubetskaya Str., Moscow, 119048, Russian Federation

⁶ E.I.Chazov National Medical Research Center for Cardiology
15a, Build. 6, Akademika Chazova Str., Moscow, 121552, Russian Federation

⁷ People’s Friendship University of Russia (RUDN University)
6, Miklukho – Maklaya Str., Moscow, 117198, Russian Federation

ABSTRACT

Atherosclerosis and atherosclerosis-related cardiovascular diseases are a significant public health concern and a rapidly evolving area of research in both fundamental and clinical medicine. Despite the extensive history of studying, many aspects of atherosclerosis etiology and pathogenesis remain unclear.

Traditionally, the pathogenesis of atherosclerosis has been viewed in terms of the localized accumulation of specific lipoprotein fractions in the arterial wall. However, both innate and adaptive immunity play active roles in atherogenesis. Cells and mediators of the immune system engage in intricate interactions with cellular and extracellular components in all layers of the vascular wall. For this reason, scientific community have reached a consensus on the crucial role of inflammation in the onset, progression, and destabilization of an atherosclerotic plaque.

Therefore, atherogenesis can be considered not only as a metabolic disorder, but also as an immunoinflammatory process. The aim of this lecture was to summarize contemporary data regarding the role of inflammation at various stages of the atherosclerotic continuum.

Keywords: atherosclerosis, atherogenesis, lipoproteins, inflammation, atherosclerotic plaque, atheroma

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: Avagimyan A.A., Kaktursky L.V., Urazova O.I., Trofimenko A.I., Sukiasyan L.M., Kogan E.A., Demura T.A., Pogossova N.V. Atherosclerosis and inflammation – from pathogenesis to treatment: current state of affairs (Part I). *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(1):141–153. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-141-153>.

ВВЕДЕНИЕ

Болезни системы кровообращения (БСК) являются ведущей причиной преждевременной гибели и инвалидизации населения экономически развитых стран, ложась значительным бременем на систему здравоохранения и тем самым нанося весомый экономический ущерб [1].

Заболевания, ассоциированные с атеросклерозом, вносят определяющий вклад в структуру смертности от БСК [2–4]. Несмотря на успехи современной липидологии, в том числе связанные с внедрением в клиническую практику высокоинтенсивной терапии статинами, их комбинации с эзетимибом и ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PSC9), проблема достижения целевых значений липидограммы и наличия остаточного сердечно-сосудистого риска все еще актуальна [5]. Так, практически половина пациентов, получающих высокоинтенсивную терапию статинами, все еще имеет повышенный риск неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [6]. В 2024 г. атеросклероз все еще остается идиопатическим, мультифакторальным заболеванием. При этом большинство исследователей пришли к консенсусу о ключевой роли воспаления в патогенезе атеросклероза [7].

Долгое время инициация атерогенеза рассматривалась через призму эндотелиальной дисфункции в рамках концепции «ответа эндотелия на повреждение». Однако дальнейшие исследования показали скорее не повреждение, а активацию эндотелия вследствие биомеханического стресса и запуска ассоциированных с ним молекулярных каскадов [8]. Полученные данные не исключают, а скорее дополняют и развивают участие воспаления в патогенезе всех этапов атерогенеза [9].

Профилактика БСК – сложный алгоритм, включающий комплекс мероприятий, направленных на коррекцию образа жизни, а также контроль модифицируемых факторов риска [10]. Однако не всегда оптимальное медикаментозное лечение и снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и артериального давления (АД) обе-

спечивают полную защиту от сердечно-сосудистых осложнений [11].

Стоит помнить также о коморбидных состояниях, представленных сравнительно новыми (неклассическими) факторами риска БСК, такими как онкопатология и ассоциированная с ней химиотерапия [12], ВИЧ-инфекция (вне зависимости от уровня вирусной нагрузки) [13], *Helicobacter pylori* [14], дисбиоз микробиома полости рта [15].

Вместе с этим данные наблюдательных исследований показывают потенциально антиатерогенные свойства базисных и (или) таргетных противовоспалительных препаратов, применяемых для лечения аутоиммунных заболеваний [16].

Известно, что благоприятное влияние статинов в отношении снижения сердечно-сосудистого риска связано не только с их основным гиполипидемическим действием, но и с противовоспалительным эффектом [17].

В современной клинической липидологии непосредственным подтверждением критической важности роли воспаления при атерогенезе является факт включения колхицина в клинические рекомендации по сердечно-сосудистой профилактике, подготовленные при сотрудничестве Российского национального общества профилактической кардиологии и Российского кардиологического общества [5]. Концепция низкодозовой терапии колхицином у пациентов с ишемической болезнью сердца получила одобрение управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США в качестве эффективного метода снижения остаточного (резидуального) сердечно-сосудистого риска [18].

Дальнейшим этапом в усовершенствовании терапевтических алгоритмов станет использование нанотехнологий для производства новых лекарственных форм препаратов, которые можно будет доставлять к конкретным тканям или популяциям клеток. Таким образом, тщательное изучение патогенеза атеросклероза в сочетании с использованием мультиомиксного подхода весьма актуально, так как детальное понимание молекулярных механизмов атерогенеза

является основой для разработки «сигнатуры», воздействие на которую обеспечит более жесткий контроль атерогенного воспаления и даст возможность разработки вакцины от атеросклероза [19, 20], что, вероятно, потребует не одного десятилетия.

Целью настоящей лекции явилось обобщение потенциально клинически значимых данных о роли воспаления на разных этапах атерогенеза, в том числе при дестабилизации атеросклеротической бляшки. Материал подготовлен международной мультидисциплинарной рабочей группой экспертов. В рамках концепции «от патогенеза к терапии» представленная лекция разделена на две части.

ВКЛАД ИММУННЫХ КЛЕТОК В РАЗВИТИЕ АТЕРОГЕННОЙ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ

Достижения в области фундаментальных научных исследований позволили пересмотреть традиционные взгляды на эндотелий, который ранее в научном сообществе воспринимали исключительно как классический пласт плоских клеток мезенхимного происхождения, выстилающий внутреннюю поверхность кровеносных и лимфатических сосудов, а также сердечных полостей [21, 22]. На сегодняшний день эндотелий считается активной морфологической субъединицей (в представлении некоторых авторитетных научных школ – отдельный орган), продуцирующий целый спектр биологически активных веществ с аутокринной, паракринной и юкстакринной активностью [23, 24].

В физиологических условиях эндотелий преимущественно обладает антитромботическими, противовоспалительными и вазоактивными свойствами, регулируя проницаемость сосудистой стенки для циркулирующих биологически активных молекул и сосудистый тонус за счет баланса между выделением вазодилататоров (например, монооксида азота (NO), простагландина E_2 (PGE_2) и т.д.) и вазоконстрикторов (к примеру, эндотелина-1, тромбксана (Tx) A_2 и т.д.) [25]. При развитии провоспалительной и вазоспастической дисфункции эндотелия происходит патологическое повышение сосудистой проницаемости и снижение биодоступности атеропротективного NO, что способствует субэндотелиальному накоплению атерогенных (ApoB100-содержащих) фракций липопротеинов (главным образом, липопротеинов низкой плотности – ЛПНП) и развитию так называемого асептического воспаления [26–30].

В последние годы пересмотрена также роль периваскулярной жировой ткани. Показано, что периваскулярная жировая ткань является продуцентом

целой группы цитокинов и биологически активных веществ, таких как фактор некроза опухоли α (TNF α), интерлейкины (IL) 1, IL-6 и IL-8, релаксирующий фактор адипоцитов, макрофагальный хемотаксический белок-1, ингибитор активатора плазминогена-1, компонент комплемента C3, апелин, лептин, резистин, висфатин, монооксид углерода (CO) и сероводород (H_2S). Указанные биологически активные вещества могут регулировать состояние эндотелия, сосудистый тонус и, в зависимости от микроокружения, проявлять как про-, так и антиатерогенное воздействие [31–34]. При рассмотрении вклада периваскулярной жировой ткани в атерогенез стоит отметить роль воспалительного микроокружения в ее метаболической перестройке, а также в развитии структурно-функциональной дисфункции *vasa vasorum* и грубых дистрофических изменений периваскулярных нервных сплетений [35, 36]. Внимания заслуживает также функциональная дисрегуляция стволовых/прогениторных клеток периваскулярной жировой ткани (ниша стволовых клеток, расположенная на медиально-адвентициальном интерфейсе), включающих клетки-предшественники адипоцитов, гладкомышечные клетки (ГМК), эндотелиоциты, мезенхимальные стволовые клетки (МСК) и миелоидные клетки-предшественники [37].

Хроническое вялотекущее (low-grade) воспаление сосудистой стенки также обуславливает накопление сенесцентных клеток. При этом воспалительное микроокружение приобретает ассоциированный со старением «секреторный» фенотип (senescence associated secretory phenotype), играющий краеугольную роль как в развитии синдрома раннего старения сосудов, так и «стареющего сердца» [38]. Для сенесцентных клеток характерно повреждение митохондрий, сокращение теломер, эпигенетические изменения, нарушения регуляции метаболизма (в частности, белкового обмена), а также дисфункция стволовых клеток и нарушение межклеточной коммуникации. Ключевыми молекулами, ассоциированными с запуском процессов старения, считаются NF- κ B, C/EBP β , GATA4, mTOR и p38MAPK, а также нарушения в функционировании сигнальных механизмов с участием cGAS (циклической ГМФ-АМФ синтазы) и циклического ГМФ-АМФ (cGAMP) [39]. Накопление сенесцентных клеток приводит к понижению активности антиоксидантных систем, в частности, к инактивации Nrf2/ARE/сестрин-2 каскада [40]. Вышеотмеченные изменения лежат в основе развития синдрома раннего старения сосудов, представляющего собой актуальную проблему в клинике внутренних болезней [41].

В результате взаимодействия положительно заряженных аминокислот, а именно аргинина и лизина ЛПНП с отрицательно заряженными протеогликанами сосудистой стенки артерий, происходит задержка атерогенных липопротеинов в стенке сосуда [42]. Аварийная активация эндотелия обуславливает экспрессию молекул клеточной адгезии. В свою очередь последние обуславливают прикрепление моноцитов к эндотелиальным клеткам [43–45].

Моноциты связываются с эндотелиоцитами при помощи рецепторов PSGL-1/CD162 (рецепторов к Р-селектину и Е-селектину на поверхности эндотелиоцитов), CD11b и CD18 (субъединиц рецептора Mac-1 к ICAM1), LFA-1/CD11a (рецептора к ICAM1), CD29 и CD49d (субъединиц рецептора VLA-4 к VCAM1) [46]. После адгезии MCP-1 стимулирует миграцию и инфильтрацию моноцитов. После миграции в эндотелий моноциты дифференцируются в макрофаги под действием макрофагального колониестимулирующего фактора (M-CSF) [47].

Макрофаги экспрессируют рецепторы-мусорщики как способ захвата окисленных ЛПНП. Стимуляция макрофагальных толл-подобных рецепторов (TLR) окисленными ЛПНП усугубляет воспалительный статус атеросклеротической бляшки, стимулируя выработку хемокинов и запуская тем самым порочный цикл миграции лейкоцитов, дифференцировки макрофагов, а также способствуя образованию пенистых клеток [47].

Попадая в субэндотелиальное пространство, ЛПНП подвергаются не только окислению, но и агрегации. В условиях воспалительного микроокружения и сопутствующего ему снижения pH в сосудистой стенке состав липопротеинов смещается от крупных и средних фракций в сторону мелких и плотных субфракций, обладающих более низким сродством к ЛПНП-рецепторам (что затрудняет их выведение), большей мобильностью во внеклеточном матриксе и, как следствие, более высокой атерогенностью [48].

Накопление атерогенных ЛПНП в субэндотелиальном пространстве в мигрировавших из циркулирующей крови моноцитах и резидентных макрофагах приводит к выделению ими широкого спектра провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-15, IL-18, TNF α) [49]. Следует отметить, что в патологических условиях атерогенного микроокружения макрофаги могут приобретать как провоспалительный, так и противовоспалительный фенотипы, характеризующиеся выделением соответствующих молекул (IL-4, IL-10, IL-13, трансформирующий фактор роста 1 β (TGF-1 β)) [50].

Таким образом, независимо от причинной связи между окисленными ЛПНП и атеросклерозом, ате-

росклеротические изменения в стенках артерий могут также развиваться и при нормальном липидном профиле. Рост частоты сахарного диабета 2-го типа и метаболического синдрома в популяции, с одной стороны, а также контроль уровня ЛПНП с помощью гиполипидемической терапии – с другой, сместили профиль липидного риска. В частности, отмечается значимый вклад повышенного уровня дезаилированных, электроотрицательных, мелких плотных и множественно модифицированных ЛПНП [51, 52].

В субэндотелиальном пространстве модифицированные липопротеины захватываются макрофагами и дендритными клетками, которые представляют собой мононуклеарные фагоциты, «резидентные» в нормальной артериальной стенке с момента внутриутробного развития. Однако и циркулирующие моноциты, происходящие из костного мозга или селезенки, прикрепляются к эндотелиальному слою, мигрируют в интиму путем диапедеза и дифференцируются в макрофаги [50]. Кроме того, эндотелиоциты могут мигрировать в интиму, подвергаясь эндотелиально-мезенхимальному переходу, тем самым способствуя ее утолщению (ремоделированию интимы) и усугублению воспаления [53].

Эндотелиальная реакция, являясь ключевым компонентом воспалительного ответа, включает в себя координированную активацию как врожденного иммунитета (макрофаги), так и адаптивного иммунитета (Т- и В-лимфоциты). Попадая в субэндотелиальное пространство, рекрутированные моноциты дифференцируются в макрофаги и поляризуются, принимая различные функциональные фенотипы в ответ на изменение микроокружения [54].

Т-лимфоциты трансформируют моноциты в провоспалительные макрофаги M1, которые вырабатывают провоспалительные цитокины (IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-15, IL-18 и TNF α), участвующие в прогрессировании атеросклероза, либо в «альтернативные» противовоспалительные макрофаги M2, которые вырабатывают противовоспалительные цитокины (IL-4, IL-10, IL-13 и TGF β), способные модулировать воспалительный ответ. Таким образом, Т-лимфоциты «диктуют дорожный континуум» разрешения воспаления [55]. Хотя макрофаги являются основным источником цитокинов, в выработке последних также принимают участие и другие клетки, такие как лимфоциты, полиморфно-ядерные лейкоциты и эндотелиоциты, играющие немаловажную роль в атеросклерозе.

Нейтрофильные гранулоциты принимают непосредственное участие в развитии оксидативного стресса эндотелиоцитов, в формировании эрозий на поверхности бляшки [56]. Более того, нейтрофилы

напрямую активируют соседние клетки – макрофаги и Т-лимфоциты, тем самым усиливая воспалительную реакцию в атероме [57].

В свою очередь, Т-лимфоциты определяются в атеросклеротической бляшке в той или иной степени практически на всех этапах ее становления и ассоциированных осложнений. Процесс развития и ослабления атеромы сопровождается иммуноаллергической реакцией по типу реакции гиперчувствительности замедленного типа, связанной со значительной активацией субпопуляции $CD4^+$ Т-лимфоцитов и секрецией последними интерферона γ (INF γ) [13]. Существует прямой рецепторно-опосредованный контакт Т-лимфоцитов с макрофагами, способствующий активации последних и усилению продукции провоспалительных цитокинов и протеолитических ферментов, потенцирующих развитие деструктивных процессов в бляшке [58].

INF γ и TNF α опосредуют атеросклеротические изменения, воздействуя на макрофаги и эндотелий, повышая уровень фракталкина (CX3CL1) – хемокина, который регулирует миграцию и адгезию лейкоцитов [59]. INF γ дестабилизирует атеросклеротические бляшки, ингибируя синтез коллагена и способствуя апоптозу ГМК, а также повышает проницаемость эндотелия [60]. Активируя матриксные металлопротеиназы (ММП), INF γ и TNF α способствуют деградации коллагена и внеклеточного матрикса, тем самым нарушая стабильность атеросклеротической бляшки [61].

Типичные атеромы содержат липидное ядро, гибнущие макрофаги, образующие некротическое ядро, и развивающуюся толстую фиброзную покрышку, чему способствует выработка ГМК коллагена, эластина, фибронектина и других компонентов внеклеточного матрикса [62]. Активация макрофагов приводит к высвобождению ряда цитокинов, их трансформации в пенистые клетки [63]. Активированные макрофаги высвобождают дополнительные воспалительные стимулы и усиливают образование некротического ядра в атеросклеротической бляшке. Нестабильные атеромы принято классифицировать на три типа [64]:

1. Липидный тип – фиброатерома с массивным липидным ядром и тонкой фиброзной покрышкой (липидный тип).
2. Воспалительно-эрозивный тип – атеромы с повышенным содержанием протеогликанов, воспалительными или липидными эрозивными повреждениями в покрышке.
3. Дистрофически-некротический тип – атеромы с кальцинированным ядром, выраженными дистрофическими изменениями и некрозами в покрышке.

РОЛЬ МАКРОФАГОВ В АТЕРОГЕНЕЗЕ

Макрофаги катаболизируют окисленные ЛПНП в артериальной стенке, образуя пенистые клетки. В зависимости от уровня цитокинов и их комбинации, а также количества окисленных ЛПНП отличается «судьба» макрофагов [65, 66]. Погибшие макрофаги сливаются, образуя богатое липидами некротическое ядро, которое стимулирует миграцию гладкомышечных клеток из меди в интиму, инкапсулированную коллагеновой покрышкой, с последующим образованием фиброатеромы [67]. В условиях хронического low-grade воспаления макрофаги оказывают катаболические эффекты, разрушают и истончают фиброзную покрышку, а следовательно, истончают фиброатерому (<65 мкм) [68]. Эти патологические изменения, характеризующиеся наличием большого некротического ядра, богатого липидами, отделенного от просвета артерии тонкой фиброзной покрышкой, делают бляшку нестабильной и склонной к разрыву [69].

Макрофаги M1 классически активируются провоспалительными цитокинами, в частности INF γ и липополисахаридами бактерий, и вырабатывают, как уже указывалось выше, провоспалительные цитокины, такие как IL-1 β , IL-6 и TNF α , а также индуцибельную синтазу монооксида азота (iNOS) и НАДФН-оксидазу с последующим развитием нитрозативного и окислительного стресса [70]. Макрофаги M2 альтернативно активируются противовоспалительными цитокинами, такими как IL-4 и IL-13, и продуцируют высокие уровни IL-10 и TGF-1 β [71]. Макрофаги M2 также экспрессируют рецепторы-мусорщики, такие как CD163 и CD206, которые играют важную роль в атерогенезе [72]. Стоит отметить, что макрофаги в области фиброзной капсулы атеросклеротической бляшки экспрессируют как провоспалительные, так и противовоспалительные цитокины, что указывает на их смешанный фенотип M1/M2 [73].

При этом IL-6 играет большую роль в атерогенезе, а именно стимулирует продукцию белков ответа острой фазы, увеличивает пролиферацию и дифференцировку лимфоцитов и т.д. [74]. Более того, IL-6 активирует циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2), способствует увеличению концентрации IL-1 β , TNF α и высокочувствительного С-реактивного белка в плазме крови за счет повышения активности транскрипционных каскадов NF- κ B, JAK/STAT3 и MAPK [75].

Недавние исследования выявили несколько новых подтипов макрофагов, которые могут присутствовать в атеросклеротических бляшках, включая макрофаги MMe, Mox, M(Hb), Mhem, M4 и HA-mac. Макрофаги MMe (метаболически активированные)

располагаются преимущественно в жировой ткани. Основная их функция заключается в удалении погибших адипоцитов [76].

Макрофаги Мох являются воспалительными макрофагами, которые продуцируют высокий уровень фермента Hmx1 (гемоксигеназа 1). Макрофаги M1, MMe и Мох активируются ЛПНП и $INF\gamma$ [77].

Макрофаги M4 являются провоспалительным типом макрофагов: они созревают и активируются тромбоцитарным хемокином CXCL-4 (спутник артериального тромбоза) и могут участвовать в деградации фиброзной капсулы и разрыве бляшки за счет продукции фермента ММП-12 [78].

Макрофаги HA-mac, M(Hb) (гемоглобин-стимулированные) и Mhem являются противовоспалительными макрофагами с выраженным атеропротективным действием и активируются гемоглобин-гаптоглобиновым комплексом (hb-hp), участвующим в клиренсе гемоглобина из геморрагических зон [79]. Макрофаги фенотипа Mhem, помимо участия в эритрофагоцитозе, подавляют развитие окислительного стресса, накопление липидных капель и, соответственно, образование пенистых клеток [80]. Роль макрофагов M(Hb) в патогенезе атеросклероза связана также с индукцией оттока холестерина, приводящего к резкому уменьшению образования пенистых клеток [81].

Макрофаги MMe характеризуются высокой активностью фермента НАДФН-оксидазы-2 и iNOS, играющих важную роль в воспалении и генерации активных форм кислорода [65]. В свою очередь, часто встречающийся в уже развитых атеросклеротических бляшках фенотип макрофагов Мох активирует экспрессию *Srx-1* и *Txnrd-1* [82].

ФАКТОРЫ ДЕСТАБИЛИЗАЦИИ БЛЯШКИ

Основной механизм, с помощью которого существующие атеросклеротические поражения начинают уменьшаться, заключается в снижении концентрации циркулирующих липидов плазмы и стабилизации функционирования воспалительных каскадов [83–85]. В моделях на животных за этим часто следует увеличение оттока холестерина из пенистых клеток через АТФ-связывающий кассетный транспортер (ABCA)1 в apoA1/ЛПВП (липопротеины высокой плотности) через обратный путь транспорта холестерина.

В случае, когда отток холестерина индуцируется в средах с высоким содержанием липопротеинов высокой плотности, макрофаги атеросклеротических бляшек принимают про-разрешающий фенотип, подобный M2, вырабатывая противовоспалительные цитокины, такие как IL-10 и TGF- β , поддерживая

пролиферацию клеток соединительной ткани и ангиогенез [86]. Про-разрешающий фенотип также усиливает фагоцитоз детрита и эффероцитоз апоптотических клеток, что способствует уменьшению некротического ядра. Действительно, эффероцитоз и апоптоз клеток атерогенного поля усиливают пролиферацию макрофагов, увеличивая количество доступных для эффероцитоза макрофагов и потенцируя процесс регрессии бляшки [87].

Показано, что полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) обладают выраженными атеропротективными свойствами, которые, в том числе, связаны с их противовоспалительным действием [88]. В частности, линолевая кислота способна подавлять экспрессию провоспалительных генов в макрофагах, инактивировать NF- κ B, CCL2 и ЦОГ-2 через рецепторы PPAR γ , что снижает прогрессирование атеросклероза [89]. Кроме того, ПНЖК способны модулировать атерогенные эффекты насыщенных жирных кислот, как например, вызванную пальмитатом экспрессию лектин-подобного рецептора окисленного ЛПНП-1 (LOX1) [90].

Атеропротективные функции ЛПВП связаны со стимуляцией катаболизма и оттоком холестерина. Стоит отметить антиоксидантные и противовоспалительные свойства ЛПВП, а также антиапоптотическое воздействие, оказываемое на эндотелиальные клетки и эндотелиальные клетки-предшественники [91]. Липопротеины высокой плотности усиливают пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток и эндотелиальных клеток-предшественников и тем самым способствуют восстановлению целостности эндотелия [92].

В то же время атеропротективный эффект ЛПВП частично опосредован и их противовоспалительным эффектом: в исследованиях на мышинной модели атерогенеза показано, что ЛПВП способствует поляризации макрофагов от фенотипа M1 к фенотипу M2 и ингибируют обратную поляризацию клеток к фенотипу M1 [79].

Трансмиграция моноцитов через эндотелий в атеросклеротические бляшки опосредуется хемокинами (CCR2–CCL2 (или MCP-1), CX3CR1–CX3CRL1 и CCR5–CCL510), секретируемыми эндотелиальными клетками, интимальными макрофагами и гладкомышечными клетками [93]. В трансмиграции моноцитов также участвуют молекулы адгезии сосудистого эндотелия – фактор CD31 (известный также как фактор фон Виллебранда) и VCAM1 [93].

Стоит отметить, что нейронные «сигналы наведения» участвуют в рекрутировании моноцитов при атеросклерозе. В частности, известно, что нетрины, семафорины и эфрины экспрессируются эндотелио-

цитами стенки артерий [94]. Их эффект зависит от состояния микроокружения сосудистой стенки. Например, экспрессия эфрина В2 повышается в проатеросклеротических условиях и увеличивает рекрутинг лейкоцитов в предрасположенные к атеросклерозу участки стенки артерий даже при отсутствии дополнительных хемокинов [95]. Напротив, экспрессия нетрина 1 и семафорина 3А ингибирует хемокин-направленную миграцию человеческих и мышиных моноцитов *in vitro* [96].

Поглощение липопротеинов макрофагами моноцитарного происхождения считается одним из самых ранних этапов зарождения атеромы, приводящей к развитию пенных клеток. Хотя макрофаги могут очищать АроВ-содержащие липопротеины через рецептор ЛПНП, экспрессия этого рецептора снижается на ранних стадиях образования пенных клеток из-за повышения в них уровня холестерина [97]. Эти наблюдения приводят к известной гипотезе о том, что липопротеины должны модифицироваться в стенке артерий и поглощаться другими механизмами.

Экспрессируемые макрофагами рецепторы-мусорщики, которые являются типом рецепторов распознавания молекулярных образов патогенов (PRR), играют важную роль в атеросклерозе и впервые были описаны ввиду их способности распознавать и обрабатывать модифицированные ЛПНП. Многочисленные члены семейства рецепторов-мусорщиков включают рецептор-мусорщик А (SRA; кодируется MSR), MARCO, CD36, член 1-го класса рецепторов-мусорщиков (SRB1), рецептор 1 окисленных липопротеинов низкой плотности лектинового типа (LOX1), член 1-го класса рецепторов-мусорщиков (SREC1) и рецептор-мусорщик для фосфатидилсерина и окисленных липопротеинов низкой плотности (SRPSOX; также известный как CXCL16). Они связывают окисленные ЛПНП и способствуют образованию пенных клеток [98]. Эти рецепторы интернализуют липопротеины; в лизосомах эфиры холестерина липопротеинов гидролизуются до свободного холестерина и жирных кислот [99]. Свободный холестерол из эндолизосомального аппарата затем транспортируется в эндоплазматический ретикулум, где подвергается повторной этерификации ацил-КоА-трансферазой эфира холестерина до эфиров жирных кислот, что и обеспечивают «пену» пенных клеток [77].

Модификация ЛПНП различными протеазами и липазами, присутствующими в интиме, также может опосредовать их агрегацию. Гликопротеины внеклеточного матрикса способствуют этому процессу, удерживая липопротеины и модулируя активность различных липолитических ферментов (секреторная фосфолипаза А₂ группы ПА, секреторная сфингоми-

елиназа), производящих модифицированные формы ЛПНП, которые поглощаются независимым от рецепторов-мусорщиков путем [100].

В понимании концепции атерогенеза большое значение имеет некротическое ядро, играющее большую роль в уязвимости атеросклеротических бляшек. Стоит уделить внимание роли первичного и вторичного воспаления, гибели клеток и удалению детрита, а также другим факторам, которые могут быть вовлечены в формирование некротического ядра, таким как активация ММП и диапедезные кровоизлияния [101]. Содержание свободного холестерина в некротических ядрах в бляшках высокого риска заметно выше, чем в бляшках низкого риска [102]. Свободный холестерол откладывается в значительной степени за счет экстравазации эритроцитов увеличивающейся при интимальной неоваскуляризации, так как новые сосуды являются высокопроницаемыми, а мембраны эритроцитов богаты свободным холестеролом [103].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Воспаление, безусловно, играет важную роль на всех этапах атерогенеза. Понимание и более детальное изучение комплексных клеточных и субклеточных взаимоотношений при атерогенезе послужит основой для разработки новых стратегий таргетной противовоспалительной терапии атеросклероза, направленной на снижение основного сердечно-сосудистого и резидуального сердечно-сосудистого риска.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Погосова Н.В., Бойцов С.А. Профилактическая кардиология 2024: состояние проблемы и перспективы развития. *Кардиология*. 2024;64(1):4–13. DOI: 10.18087/cardio.2024.1.n2636.
2. World Health Organization. Political declaration of the high-level meeting of the General Assembly on the prevention and control of non-communicable diseases. High-level Plenary Meeting of the General Assembly. Geneva, Switzerland, 2011.
3. Bagheri Kholenjani F., Shahidi S., Vaseghi G., Ashoorian V., Sarrafzadegan N., Siavash M. et al. First Iranian guidelines for the diagnosis, management, and treatment of hyperlipidemia in adults. *J. Res. Med. Sci.* 2024;29:18. DOI: 10.4103/jrms.jrms_318_23.
4. Elsadek R., Bassi R., Ismail Z., Oyeteran A., Perbtani Y., Brar T. et al. The association between adverse cardiovascular outcomes in celiac disease and the role of inflammation: Retrospective analysis using the national inpatient sample. *Curr. Probl. Cardiol.* 2024;49(8):102612. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2024.102612.
5. Бойцов С.А., Погосова Н.В., Аншелес А.А., Бадтиева В.А., Балахонова Т.В., Барбараш О.Л. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные ре-

- комендации. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5452. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5452.
6. Pogossova N., Bosch J., Bhatt D.L., Fox K.A.A., Connolly S.J., Alings M. et al. Rivaroxaban 2.5 mg twice daily plus aspirin reduces venous thromboembolism in patients with chronic atherosclerosis. *Circulation*. 2022;145(25):1875–1877. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059405.
 7. Fan J., Watanabe T. Atherosclerosis: known and unknown. *Pathol. Int*. 2022;72(3):151–160. DOI: 10.1111/pin.13202.
 8. Cameron J.N., Mehta O.H., Michail M., Chan J., Nicholls S.J., Bennett M. et al. Exploring the relationship between biomechanical stresses and coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2020;302:43–51. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.04.011.
 9. Demos C., Tamargo I., Jo H. Biomechanical regulation of endothelial function in atherosclerosis. In: *Biomechanics of Coronary Atherosclerotic Plaque*. 2021:3–47. DOI: 10.1016/B978-0-12-817195-0.00001-9.
 10. Погосова Н.В., Оганов Р.Г., Бойцов С.А., Аушева А.К., Соколова О.Ю., Курсаков А.А. и др. Анализ ключевых показателей вторичной профилактики у пациентов с ишемической болезнью сердца в России и Европе по результатам российской части международного многоцентрового исследования EUROASPIRE V. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(6):2739. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2739.
 11. Погосова Н.В., Оганов Р.Г., Бойцов С.А., Аушева А.К., Соколова О.Ю., Курсаков А.А. и др. Эффективность первичной профилактики заболеваний, обусловленных атеросклерозом, у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском в России и других странах Европы (часть 1). *Кардиология*. 2017;57(1S):333–344. DOI: 10.18087/cardio.2411.
 12. Avagimyan A., Kakturskiy L., Heshmat-Ghahdarjani K., Pogossova N., Sarrafzadegan N. Anthracycline associated disturbances of cardiovascular homeostasis. *Curr. Probl. Cardiol*. 2022;47(5):100909. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2021.100909.
 13. Avagimyan A., Pogossova N., Kakturskiy L., Sheibani M., Urazova O., Trofimenko A. et al. HIV-Related Atherosclerosis: State-of-the-Art-Review. *Curr. Probl. Cardiol*. 2023;48(9):101783. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2023.101783.
 14. Авагимян А.А., Мкртчян Л.Г., Навасардян Г.А., Геворкян А.А., Аванян Э.А., Пашинян Н.Э. и др. Роль *Helicobacter pylori* в механизмах кардио- и вазотоксичности. *Российский кардиологический журнал*. 2019;12(12):169–174. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-12-169-174.
 15. Avagimyan A., Manukyan I., Navasardyan G., Chelidze K., Risovaniy S. The atherogenic impact of oral cavity dysbiosis (review). *Georgian Med. News*. 2020;(304-305):69–74.
 16. Гордеев А.В., Олюнин Ю.А., Галушко Е.А., Зоткин Е.Г., Лиля А.М. Ревматоидный артрит и сердечно-сосудистые заболевания: близкие родственники или друзья? *Современная ревматология*. 2023;17(2):16–22. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-2-16-22.
 17. Ridker P.M., Bhatt D.L., Pradhan A.D., Glynn R.J., MacFadyen J.G., Nissen S.E. Inflammation and cholesterol as predictors of cardiovascular events among patients receiving statin therapy: a collaborative analysis of three randomised trials. *Lancet*. 2023;401(10384):1293–1301. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00215-5.
 18. Nidorf S.M., Ben-Chetrit E., Ridker P.M. Low-dose colchicine for atherosclerosis: long-term safety. *Eur. Heart J*. 2024;45(18):1596–1601. DOI: 10.1093/eurheartj/ehae208.
 19. Surma S., Sahebkar A., Banach M. Correction to: whether and why do we need a vaccine against atherosclerosis? Can we expect it anytime soon? *Curr. Atheroscler. Rep*. 2024;26(3):73. DOI: 10.1007/s11883-024-01189-4.
 20. Poznyak A., Bezsonov E., Popkova T., Starodubova A.V., Orekhov A.N. Vaccination against atherosclerosis: is it real? *Int. J. Mol. Sci*. 2022;23(5):2417. DOI: 10.3390/ijms23052417.
 21. Naseem S., Sun L., Qiu J. Stress granules in atherosclerosis: Insights and therapeutic opportunities. *Curr. Probl. Cardiol*. 2024;49(10):102760. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2024.102760.
 22. Zeng G.G., Zhou J., Jiang W. L., Yu J., Nie G.Y., Li J. et al. A potential role of nfil3 in atherosclerosis. *Curr. Probl. Cardiol*. 2024;49(1 Pt B):102096. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2023.102096.
 23. Pyrpyris N., Dimitriadis K., Beneki E., Iliakis P., Soulaïdopoulos S., Tsioufis P. et al. LOX-1 receptor: a diagnostic tool and therapeutic target in atherogenesis. *Curr. Probl. Cardiol*. 2024;49(1 Pt C):102117. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2023.102117.
 24. Alkhalil M. Mechanistic insights to target atherosclerosis residual risk. *Curr. Probl. Cardiol*. 2021;46(3):100432. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2019.06.004.
 25. Chen Y., Wang X., Mai J., Zhao X., Liang Y., Gu M. et al. C-reactive protein promotes vascular endothelial dysfunction partly via activating adipose tissue inflammation in hyperlipidemic rabbits. *Int. J. Cardiol*. 2013;168(3):2397–2403. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.01.158.
 26. Hemling P., Zibrova D., Strutz J., Sohrabi Y., Desoye G., Schulten H. et al. Hyperglycemia-induced endothelial dysfunction is alleviated by thioredoxin mimetic peptides through the restoration of VEGFR-2-induced responses and improved cell survival. *Int. J. Cardiol*. 2020;308:73–81. DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.12.065.
 27. Joshi M.S., Tong L., Cook A.C., Schanbacher B.L., Huang H., Han B. et al. Increased myocardial prevalence of C-reactive protein in human coronary heart disease: direct effects on microvessel density and endothelial cell survival. *Cardiovasc. Pathol*. 2012;21(5):428–435. DOI: 10.1016/j.carpath.2011.12.003.
 28. Mungmunpuntipantip R., Wiwanitkit V. Cardiac inflammation associated with COVID-19 mRNA vaccination and previous myocarditis. *Minerva Cardiol. Angiol*. 2024;72(2):214–215. DOI: 10.23736/S2724-5683.23.06346-9.
 29. Haeri S.M.J., Dashti G.R., Mardani M., Rashidi B., Nikgoftar Fathi A., Haeri N. Effect of vitamin e on apoptosis of the endothelial cells of the carotid arteries in hypercholesterolemic male rabbits. *Arya Atheroscler*. 2023;19(3):10–17. DOI: 10.22122/arya.2022.39175.2824.
 30. Heshmat-Ghahdarjani K., Jangjoo S., Amirpour A., Najafian J., Khosravi A., Heidarpour M. et al. Endothelial dysfunction in patients with lone atrial fibrillation. *ARYA. Atheroscler*. 2020;16(6):278–283. DOI: 10.22122/arya.v16i6.2095.
 31. Учасова Е.Г., Груздева О.В., Дылева Ю.А., Акбашева О.Е. Эпикардальная жировая ткань: патофизиология и роль

- в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018;17(4):254–263. DOI: 10.20538/1682-0363-2018-4-254-263.
32. Avagimyan A., Popov S., Shalnova S. The pathophysiological basis of diabetic cardiomyopathy development. *Curr. Probl. Cardiol.* 2022;47(9):101156. DOI: 10.1016/j.cpcardi-ol.2022.101156.
33. Avagimyan A., Fogacci F., Pogossova N., Kakrurskiy L., Kogan E., Urazova O. et al. Diabetic cardiomyopathy: 2023 update by the international multidisciplinary board of experts. *Curr. Probl. Cardiol.* 2024;49(1 Pt A):102052. DOI: 10.1016/j.cpcardi-ol.2023.102052.
34. Aznauryan A.V., Navasardyan G.A., Avagimyan A.A. Perivascular adipose tissue – orchestrator of cardiovascular disturbances sequel. *The New Armenian Medical Journal.* 2022;16(4):107–114. DOI: 10.56936/18290825-2022.16.4-107.
35. Tinajero M.G., Gotlieb A.I. Recent developments in vascular adventitial pathobiology: the dynamic adventitia as a complex regulator of vascular disease. *Am. J. Pathol.* 2020;190(3):520–534. DOI: 10.1016/j.ajpath.2019.10.021.
36. Ardiana M., Pikir B., Santoso A., Suryawan I., Hermawan H., Rachmi D. et al. Effect of black cumin ethanolic extract administration to superoxide dismutase and malondialdehyde in inhibiting endothelial dysfunction in cigarette exposed rats. *ARYA Atherosclerosis.* 2022;18(5):1–9. DOI: 10.48305/arya.2022.11756.2387.
37. Ma Y., Li Y., Yang Y., Li P. The Microenvironment that regulates vascular wall stem/progenitor cells in vascular injury and repair. *Biomed. Res. Int.* 2022;2022:9377965. DOI: 10.1155/2022/9377965.
38. Karpathiou G., Dumollard J. M., Camy F., Sramek V., Dridi M., Picot T. et al. Senescence, immune microenvironment, and vascularization in cardiac myxomas. *Cardiovasc. Pathol.* 2021;52:107335. DOI: 10.1016/j.carpath.2021.107335.
39. Hall S.A., Lesniewski L.A. Targeting vascular senescence in cardiovascular disease with aging. *J. Cardiovasc. Aging.* 2024;4(2):16. DOI: 10.20517/jca.2023.45.
40. Kishimoto Y., Kondo K., Momiyama Y. The protective role of Sestrin2 in atherosclerotic and cardiac diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(3):1200. DOI: 10.3390/ijms22031200.
41. Ионов А.Ю., Кузнецова Е.А., Киндалёва О.Г., Крючкова И.В., Поплавская Э.Э., Авагимян А.А. Клиническое значение эндокринных нарушений в развитии синдрома раннего сосудистого старения у мужчин с абдоминальным ожирением и сопутствующей артериальной гипертензией: обсервационное когортное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2024;31(1):74–87. DOI: 10.25207/1608-6228-2024-31-1-74-87.
42. Borén J., Chapman M.J., Krauss R.M., Packard C.J., Bentzon J.F., Binder C.J. et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur. Heart J.* 2020;41(24):2313–2330. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz962.
43. Fatahian A. Nebivolol for improving endothelial dysfunction in cardiac syndrome-x; Is it ready for clinical use? *ARYA Atheroscler.* 2019;15(6):292–293. DOI: 10.22122/arya.v15i6.1971.
44. Tanyanskiy D.A., Pigarevskii P.V., Maltseva S.V., Denisenko A.D. Immunohistochemical analysis of adiponectin in atherosclerotic lesions of human aorta. *ARYA Atheroscler.* 2019;15(4):179–184. DOI: 10.22122/arya.v15i4.1873.
45. Esfahani M., Saidijam M., Najafi R., Goodarzi M. T., Movahedian A. The effect of salusin- β on expression of pro- and anti-inflammatory cytokines in human umbilical vein endothelial cells (HUVECs). *ARYA Atheroscler.* 2018;14(1):1–10. DOI: 10.22122/arya.v14i1.1602.
46. He W., Holtkamp S., Hergenhan S. M., Kraus K., de Juan A., Weber J. et al. Circadian expression of migratory factors establishes lineage-specific signatures that guide the homing of leukocyte subsets to tissues. *Immunity.* 2018;49(6):1175–1190.e7. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.10.007.
47. Lin J., Kakkar V., Lu X. Impact of MCP-1 in atherosclerosis. *Curr. Pharm. Des.* 2014;20(28):4580–4588. DOI: 10.2174/1381612820666140522115801.
48. Attiq A., Afzal S., Ahmad W., Kandeel M. Hegemony of inflammation in atherosclerosis and coronary artery disease. *Eur. J. Pharmacol.* 2024;966:176338. DOI: 10.1016/j.ejphar.2024.176338.
49. Дутова С.В., Саранчина Ю.В., Карпова М.Р., Килина О.Ю., Польша Н.Г., Кулакова Т.С. и др. Цитокины и атеросклероз – новые направления исследований. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018;17(4):199–208. DOI: 10.20538/1682-0363-2018-4-199-207.
50. Лобанова Н.Ю., Чичерина Е.Н. Нетрадиционные факторы риска и их значение в оценке сердечнососудистого риска у бессимптомных пациентов. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020;19(2):182–188. DOI: 10.20538/1682-0363-2020-2-182-188.
51. Ryzhkova A.I., Karagodin V.P., Sukhorukov V.N., Sazonova M.A., Orekhov A.N. Desialated low density lipoproteins in human blood. *Klin. Med. (Mosk.)*. 2017;95(3):216–221. DOI: 10.18821/0023-2149-2017-95-3-216-221.
52. Romeo F.J., Del Buono M.G., Aguilar-Gallardo J.S., Lorente-Ros M., Damonte J.I., Chiabrando J.G. et al. Cardiac remodeling with SGLT2 inhibitors in heart failure with reduced ejection fraction. *Minerva Cardiol. Angiol.* 2024;72(1):95–97. DOI: 10.23736/S2724-5683.22.06207-X.
53. Huang Q., Gan Y., Yu Z., Wu H., Zhong Z. Endothelial to mesenchymal transition: an insight in atherosclerosis. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021;8:734550. DOI: 10.3389/fcvm.2021.734550.
54. Gonzalez A.L., Dungan M.M., Smart C.D., Madhur M.S., Doran A.C. Inflammation resolution in the cardiovascular system: arterial hypertension, atherosclerosis, and ischemic heart disease. *Antioxid. Redox Signal.* 2024;40(4-6):292–316. DOI: 10.1089/ars.2023.0284.
55. Авагимян А.А., Чернова А.А., Азнаурян А.З. Роль вирусной инфекции в механизмах иницирования атерогенеза и дестабилизации атеромы. *Кардиология в Беларуси*. 2019;11(6):947–953.
56. Zhang X., Kang Z., Yin D., Gao J. Role of neutrophils in different stages of atherosclerosis. *Innate Immun.* 2023;29(6):97–109. DOI: 10.1177/17534259231189195.
57. Döring Y., Drechsler M., Soehnlein O., Weber C. Neutrophils in atherosclerosis: from mice to man. *Arterioscler. Thromb.*

- Vasc. Biol.* 2015;35(2):288–295. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.303564.
58. Avagimyan A. Hyperhomocysteinemia as a Link of chemotherapy-related endothelium impairment. *Curr. Probl. Cardiol.* 2022;47(10):100932. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2021.100932.
 59. Apostolakis S., Spandidos D. Chemokines and atherosclerosis: focus on the CX3CL1/CX3CR1 pathway. *Acta Pharmacol. Sin.* 2013;34(10):1251–1256. DOI: 10.1038/aps.2013.92.
 60. Ng C.T., Fong L.Y., Abdullah M.N.H. Interferon-gamma (IFN- γ): Reviewing its mechanisms and signaling pathways on the regulation of endothelial barrier function. *Cytokine.* 2023;166:156208. DOI: 10.1016/j.cyto.2023.156208.
 61. Tran D.T., Batchu S.N., Advani A. Interferons and interferon-related pathways in heart disease. *Front. Cardiovasc. Med.* 2024;11:1357343. DOI: 10.3389/fcvm.2024.1357343.
 62. Owens G.K., Kumar M.S., Wamhoff B.R. Molecular regulation of vascular smooth muscle cell differentiation in development and disease. *Physiol. Rev.* 2004;84(3):767–801. DOI: 10.1152/physrev.00041.2003.
 63. Li F., Peng J., Lu Y., Zhou M., Liang J., Le C. et al. Blockade of CXCR4 promotes macrophage autophagy through the PI3K/AKT/mTOR pathway to alleviate coronary heart disease. *Int. J. Cardiol.* 2023;392:131303. DOI: 10.1016/j.ijcard.2023.131303.
 64. Ragino Y.I., Volkov A.M., Chernyavskiy A.M. Stages of atherosclerotic plaque development and unstable plaque types: pathophysiologic and histologic characteristics. *Russian Journal of Cardiology.* 2013;103(5):88–95. DOI: 10.15829/1560-4071-2013-5-88-95.
 65. Wu J., He S., Song Z., Chen S., Lin X., Sun H. et al. Macrophage polarization states in atherosclerosis. *Front. Immunol.* 2023;14:1185587. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1185587.
 66. Choi H., Dey A.K., Priyamvara A., Aksentijevich M., Bandyopadhyay D., Dey D. et al. Role of periodontal infection, inflammation and immunity in atherosclerosis. *Curr. Probl. Cardiol.* 2021;46(3):100638. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2020.100638.
 67. Gusev E., Sarapultsev A. Atherosclerosis and inflammation: insights from the theory of general pathological processes. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(9):7910. DOI: 10.3390/ijms24097910.
 68. Fleg J.L., Stone G.W., Fayad Z.A., Granada J.F., Hatsukami T.S., Kolodgie F.D. et al. Detection of high-risk atherosclerotic plaque: report of the NHLBI Working Group on current status and future directions. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2012;5(9):941–955. DOI: 10.1016/j.jcmg.2012.07.007.
 69. Blagov A.V., Markin A.M., Bogatyreva A.I., Tolstik T.V., Sukhorukov V.N., Orekhov A.N. The role of macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis. *Cells.* 2023;12(4):522. DOI: 10.3390/cells12040522.
 70. Susser L.I., Rayner K.J. Through the layers: how macrophages drive atherosclerosis across the vessel wall. *J. Clin. Invest.* 2022;132(9):e157011. DOI: 10.1172/JCI157011.
 71. Farahi L., Sinha S.K., Lusis A.J. Roles of macrophages in atherogenesis. *Front. Pharmacol.* 2021;12:785220. DOI: 10.3389/fphar.2021.785220.
 72. Checkouri E., Blanchard V., Meilhac O. Macrophages in atherosclerosis, first or second row players? *Biomedicines.* 2021;9(9):1214. DOI: 10.3390/biomedicines9091214.
 73. Wieland E.B., Kempen L.J., Donners M.M., Biessen E.A., Goossens P. Macrophage heterogeneity in atherosclerosis: A matter of context. *Eur. J. Immunol.* 2024;54(1):e2350464. DOI: 10.1002/eji.202350464.
 74. Weber C., Habenicht A.J.R., von Hundelshausen P. Novel mechanisms and therapeutic targets in atherosclerosis: inflammation and beyond. *Eur. Heart J.* 2023;44(29):2672–2681. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad304.
 75. Brasier A.R. The nuclear factor-kappaB-interleukin-6 signaling pathway mediating vascular inflammation. *Cardiovasc. Res.* 2010;86(2):211–218. DOI: 10.1093/cvr/cvq076.
 76. Florance I., Ramasubbu S. Current understanding on the role of lipids in macrophages and associated diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;24(1):589. DOI: 10.3390/ijms24010589.
 77. Moore K.J., Sheedy F.J., Fisher E.A. Macrophages in atherosclerosis: a dynamic balance. *Nat. Rev. Immunol.* 2013;13(10):709–721. DOI: 10.1038/nri3520.
 78. Hou P., Fang J., Liu Z., Shi Y., Agostini M., Bernassola F. et al. Macrophage polarization and metabolism in atherosclerosis. *Cell Death Dis.* 2023;14(10):691. DOI: 10.1038/s41419-023-06206-z.
 79. Barrett T.J. Macrophages in atherosclerosis regression. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2020;40(1):20–33. DOI: 10.1161/ATVBAHA.119.312802.
 80. De Meyer G.R.Y., Zurek M., Puylaert P., Martinet W. Programmed death of macrophages in atherosclerosis: mechanisms and therapeutic targets. *Nat. Rev. Cardiol.* 2024;21(5):312–325. DOI: 10.1038/s41569-023-00957-0.
 81. Theofilis P., Oikonomou E., Tsioufis K., Tousoulis D. The role of macrophages in atherosclerosis: pathophysiologic mechanisms and treatment considerations. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(11):9568. DOI: 10.3390/ijms24119568.
 82. Fang F., Xiao C., Li C., Liu X., Li S. Tuning macrophages for atherosclerosis treatment. *Regen Biomater.* 2022;10:rbac103. DOI: 10.1093/rb/rbac103.
 83. Varghese T.P., Chand S., Varghese N.M., Singh R., Yadav S.K. Interplay of inflammatory biomarkers in heart disease patients with depressive symptoms: An update. *Curr. Probl. Cardiol.* 2024;49(3):102352. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2023.102352.
 84. Alsereidi F.R., Khashim Z., Marzook H., Gupta A., Al-Rawi A.M., Ramadan M.M. et al. Targeting inflammatory signaling pathways with SGLT2 inhibitors: Insights into cardiovascular health and cardiac cell improvement. *Curr. Probl. Cardiol.* 2024;49(5):102524. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2024.102524.
 85. Avagimyan A., Gvianishvili T., Gogiashvili L., Kakturskiy L., Sarrafzadegan N., Aznauryan A. Chemotherapy, hypothyroidism and oral dysbiosis as a novel risk factor of cardiovascular pathology development. *Curr. Probl. Cardiol.* 2023;48(3):101051. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2021.101051.
 86. Xu X., Song Z., Mao B., Xu G. Apolipoprotein a1-related proteins and reverse cholesterol transport in anti-atherosclerosis therapy: recent progress and future perspectives. *Cardiovasc. Ther.* 2022;2022:4610834. DOI: 10.1155/2022/4610834.
 87. Xie Y., Chen H., Qu P., Qiao X., Guo L., Liu L. Novel insight on the role of Macrophages in atherosclerosis: Focus

- on polarization, apoptosis and efferocytosis. *Int. Immunopharmacol.* 2022;113(Pt A):109260. DOI: 10.1016/j.intimp.2022.109260.
88. Coniglio S., Shumskaya M., Vassiliou E. Unsaturated fatty acids and their immunomodulatory properties. *Biology (Basel)*. 2023;12(2):279. DOI: 10.3390/biology12020279.
 89. Videla L.A., Valenzuela R., Del Campo A., Zúñiga-Hernández J. Omega-3 lipid mediators: modulation of the M1/M2 macrophage phenotype and its protective role in chronic liver diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(21):15528. DOI: 10.3390/ijms242115528.
 90. Truthe S., Klassert T.E., Schmelz S., Jonigk D., Blankenfeldt W., Slevogt H. Role of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 in inflammation and pathogen-associated interactions. *J. Innate Immun.* 2024;16(1):105–132. DOI: 10.1159/000535793.
 91. Noor R., Shuaib U., Wang C.X., Todd K., Ghani U., Schwindt B. et al. High-density lipoprotein cholesterol regulates endothelial progenitor cells by increasing eNOS and preventing apoptosis. *Atherosclerosis*. 2007;192(1):92–99. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.06.023.
 92. Tso C., Martinic G., Fan W.H., Rogers C., Rye K.A., Barter P.J. High-density lipoproteins enhance progenitor-mediated endothelium repair in mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006;26(5):1144–1149. DOI: 10.1161/01.ATV.0000216600.37436.cf.
 93. Wojtasińska A., Frąk W., Lisińska W., Sapeda N., Młynarska E., Rysz J. et al. Novel insights into the molecular mechanisms of atherosclerosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(17):13434. DOI: 10.3390/ijms241713434.
 94. Van Gils J.M., Ramkhalawon B., Fernandes L., Stewart M.C., Guo L., Seibert T. et al. Endothelial expression of guidance cues in vessel wall homeostasis dysregulation under proatherosclerotic conditions. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2013;33(5):911–919. DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.301155.
 95. Vreeken D., Zhang H., van Zonneveld A.J., van Gils J.M. Ephs and ephrins in adult endothelial biology. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(16):5623. DOI: 10.3390/ijms21165623.
 96. Kang H., Li X., Xiong K., Song Z., Tian J., Wen Y. et al. The entry and egress of monocytes in atherosclerosis: a biochemical and biomechanical driven process. *Cardiovasc. Ther.* 2021;2021:6642927. DOI: 10.1155/2021/6642927.
 97. Avagimyan A., Fogacci F., Pogossova N., Kakturskiy L., Jndoyan Z., Faggiano A. et al. Methotrexate & rheumatoid arthritis associated atherosclerosis: A narrative review of multidisciplinary approach for risk modification by the international board of experts. *Curr. Probl. Cardiol.* 2024;49(2):102230. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2023.102230.
 98. Cuthbert G.A., Shaik F., Harrison M.A., Ponnambalam S., Homer-Vanniasinkam S. Scavenger receptors as biomarkers and therapeutic targets in cardiovascular disease. *Cells*. 2020;9(11):2453. DOI: 10.3390/cells9112453.
 99. Kzhyskowska J., Neyen C., Gordon S. Role of macrophage scavenger receptors in atherosclerosis. *Immunobiology*. 2012;217(5):492–502. DOI: 10.1016/j.imbio.2012.02.015.
 100. Sun C.Q., Zhong C.Y., Sun W.W., Xiao H., Zhu P., Lin Y.Z. et al. Elevated type II secretory phospholipase A2 Increases the risk of early atherosclerosis in patients with newly diagnosed metabolic syndrome. *Sci. Rep.* 2016;6:34929. DOI: 10.1038/srep34929.
 101. Kolodgie F.D., Gold H.K., Burke A.P., Fowler D.R., Kruth H.S., Weber D.K. et al. Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma. *N. Engl. J. Med.* 2003;349(24):2316–2325. DOI: 10.1056/NEJMoa035655.
 102. Puylaert P., Zurek M., Rayner K.J., De Meyer G.R.Y., Martinet W. Regulated necrosis in atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2022;42(11):1283–1306. DOI: 10.1161/ATVBAHA.122.318177.
 103. Gillard B.K., Rosales C., Gotto A.M. Jr, Pownall H.J. The pathophysiology of excess plasma-free cholesterol. *Curr. Opin. Lipidol.* 2023;34(6):278–286. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000899.

Вклад авторов

Авагимян А.А., Кактурский Л.В., Уразова О.И., Трофименко А.И., Сукиасян Л.М., Коган Е.А., Демура Т.А., Погосова Н.В. – сбор, обобщение и анализ данных литературы, написание текста и оформление рукописи. Погосова Н.В., Уразова О.И., Демура Т.А. – редактирование, критический анализ текста и утверждение окончательного варианта рукописи.

Информация об авторах

Авагимян Ашот Арманович – канд. мед. наук, преподаватель, кафедра пропедевтики внутренних болезней, ЕГМУ им. М. Гераци, г. Ереван, Республика Армения, avagimyan.cardiology@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5383-835>

Кактурский Лев Владимирович – д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, науч. руководитель НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», г. Москва, levkaktur@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7896-2080>

Уразова Ольга Ивановна – д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, зав. кафедрой патофизиологии, СибГМУ, г. Томск, urazova.oi@ssmu.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9457-8879>

Трофименко Артем Иванович – канд. мед. наук, доцент кафедры патофизиологии, КубГМУ, г. Краснодар, artemtrofimenko@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9457-8879>

Сукиасян Лилит Магаковна – канд. мед. наук, науч. сотрудник, Центральная научная исследовательская лаборатория, ЕГМУ им. М. Гераци, г. Ереван, Республика Армения, lilit.sukiasyan@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7696-0639>

Коган Евгения Алтаровна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патологической анатомии им. акад. А.И. Струкова, зав. референс-центром патоморфологических и иммуногистохимических методов исследований, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), г. Москва, kogan_e_a@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1107-3753>

Демура Татьяна Александровна – д-р мед. наук, профессор, директор Института клинической морфологии и цифровой патологии, проректор по научной деятельности, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), г. Москва, demura_t_a@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6946-6146>

Погосова Нана Вачиковна – д-р мед. наук, профессор, зам. генерального директора по науке и профилактической кардиологии, НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова; зав. кафедрой доказательной медицины, РУДН им. Патриса Лумубы, г. Москва, nanapogosova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4165-804X>

(✉) **Авагимян Ашот Арманович**, avagimyan.cardiology@mail.ru

Поступила в редакцию 02.10.2024;
одобрена после рецензирования 14.10.2024;
принята к публикации 28.11.2024

УДК 616.24-008.444-02:616.1/8-036.12
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-154-163>

Нарушения дыхания во сне и их влияние на течение хронических неинфекционных заболеваний легких

Беспалова И.Д., Митриченко У.М., Кошавцева Ю.И., Капитанова Д.В., Бадмаев А.З., Агаева С., Жуковская О.В., Колмакова В.М., Белякова Т.В., Тетенева А.В., Букреева Е.Б., Боярко В.В., Нестерович С.В., Винокурова Д.А., Калюжин В.В.

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

РЕЗЮМЕ

В лекции обобщены и проанализированы результаты исследований, касающихся изучения влияния нарушений дыхания во сне (НДС) на течение наиболее распространенных хронических неинфекционных заболеваний легких (ХНЗЛ). Нарушения дыхания во сне, такие как храп, синдром гиповентиляции во сне, синдром обструктивного и центрального апноэ сна, представляют собой актуальную медицинскую проблему ввиду их высокой распространенности и неблагоприятных последствий для здоровья. Нарушения дыхания во сне рассматриваются как независимый фактор риска развития и прогрессирования целого ряда ХНЗЛ. Своевременная диагностика и коррекция НДС может быть эффективной мерой профилактики тяжелого течения и осложнений этой группы заболеваний.

Ключевые слова: нарушения дыхания во сне, храп, апноэ, гипоксия, хронические неинфекционные заболевания легких

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., Митриченко У.М., Кошавцева Ю.И., Капитанова Д.В., Бадмаев А.З., Агаева С., Жуковская О.В., Колмакова В.М., Белякова Т.В., Тетенева А.В., Букреева Е.Б., Боярко В.В., Нестерович С.В., Винокурова Д.А., Калюжин В.В. Нарушения дыхания во сне и их влияние на течение хронических неинфекционных заболеваний легких. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(1):154–163. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-154-163>.

Sleep disordered breathing and its impact on the course of chronic non-communicable lung diseases

Bespalova I.D., Mitrichenko U.M., Koshchavtseva Yu.I., Kapitanova D.V., Badmaev A.Z., Agaeva S., Zhukovskaja O.V., Kolmakova V.M., Belyakova T.V., Teteneva A.V., Bukreeva E.B., Boyarko V.V., Nesterovich S.V., Vinokurova D.A., Kalyuzhin V.V.

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

✉ Беспалова Инна Давидовна, innadave@mail2000.ru

ABSTRACT

The lecture synthesizes and analyzes the findings of research concerning the impact of sleep disordered breathing (SDB) on the progression of the most prevalent chronic non-infectious lung diseases (CNLDs). SDB, including conditions, such as snoring, sleep hypoventilation syndrome, and obstructive and central sleep apnea syndrome, constitutes a significant medical concern due to its high prevalence and adverse health consequences. SDB is regarded as an independent risk factor for the development and progression of a range of CNLDs. Timely diagnosis and management of SDB may serve as an effective preventive measure against severe manifestations and complications associated with this group of diseases.

Keywords: sleep disordered breathing, snoring, apnea, hypoxia, chronic non-communicable lung diseases

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

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

For citation: Beshpalova I.D., Mitrichenko U.M., Koshchavtseva Yu.I., Kapitanova D.V., Badmaev A.Z., Agaeva S., Zhukovskaja O.V., Kolmakova V.M., Belyakova T.V., Teteneva A.V., Bukreeva E.B., Boyarko V.V., Nesterovich S.V., Vinokurova D.A., Kalyuzhin V.V. Sleep disordered breathing and its impact on the course of chronic non-communicable lung diseases. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(1):154–163. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-154-163>.

ВВЕДЕНИЕ

Начало XXI в. поставило перед медицинской наукой и клинической медициной новые задачи, связанные с эпидемическим уровнем распространенности хронических неинфекционных заболеваний и необходимостью поиска механизмов, лежащих в основе их прогрессирования и эффективных способов коррекции. В структуре заболеваемости особое место занимают хронические неинфекционные заболевания легких (ХНЗЛ), которые представляют собой серьезную проблему для систем здравоохранения большинства стран. Хронические неинфекционные заболевания легких характеризуются персистирующим воспалением, повреждением легочной паренхимы, прогрессирующим ухудшением функциональной активности аппарата внешнего дыхания, что лежит в основе инвалидизации, высокой смертности и способствует существенному снижению качества жизни.

Накопление клинических и экспериментальных знаний, развитие современных медицинских технологий и новой отрасли практической медицины, какой является сомнология, позволили в последние годы выявить новые аспекты патогенеза ряда патологических состояний и рассмотреть нарушения дыхания во сне (НДС) как один из механизмов прогрессирующего течения и осложнений хронических неинфекционных заболеваний. Нарушения дыхания во сне – это гетерогенная группа синдромов, характеризующихся периодическими или стойкими изменениями в дыхательном паттерне во время сна, что может включать эпизоды апноэ (кратковремен-

ные остановки дыхания), гипопноэ (уменьшение дыхательной активности), а также другие формы нарушений. Эти состояния приводят к гиповентиляции, гипоксемии и могут быть ассоциированы с различными соматическими и психическими расстройствами, что наряду с высоким уровнем распространенности определяет их медицинскую значимость. По механизму возникновения выделяют обструктивное апноэ/гипопноэ, обусловленное закрытием верхних дыхательных путей, и центральное апноэ/гипопноэ, связанное с нарушением работы дыхательного центра [1].

Наиболее изученным видом НДС является синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) – состояние, при котором регистрируют эпизоды отсутствия легочной вентиляции с остановками дыхания во сне свыше 10 с (апноэ/гипопноэ), сопровождающихся храпом, периодическим спадением верхних дыхательных путей на уровне глотки, гипоксемией, избыточной дневной сонливостью и грубой фрагментацией сна [2]. Распространенность СОАС в западной популяции составляет 5–7% от всего населения старше 30 лет. Тяжелыми формами заболевания страдают около 1–2% из указанной группы. У лиц старше 60 лет частота СОАС значительно увеличивается и составляет около 30% у мужчин и около 20% у женщин. Распространенность клинически выраженных НДС достигает 15% у пациентов терапевтического профиля и возрастает по мере присоединения коморбидных патологий.

По данным ряда исследований, частота встречаемости СОАС у пациентов с избыточной массой тела

превышает 30%, достигая 50–98% у больных с морбидным ожирением [3]; распространенность СОАС и иные формы НДС наблюдаются у 35–80% пациентов с артериальной гипертензией (АГ) [4], 38–65% пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) [5], 38–72% пациентов, перенесших инсульт [6], 35–40% пациентов с сердечной недостаточностью (СН) и 56–74% пациентов с нарушениями ритма [4]. Учитывая современную тенденцию к старению населения и пандемию ожирения, ожидается неуклонный рост распространенности НДС, поскольку ожирение и пожилой возраст признаны основными факторами риска СОАС [7].

К сожалению, уровень осведомленности пациентов и специалистов первичного звена о проблеме НДС невысок; СОАС часто остается не диагностированным у большей части популяции ввиду низкой специфичности жалоб и недоступности инструментальных методов диагностики [8].

Неутешительные значения эпидемиологических показателей, характеризующих заболеваемость, инвалидизацию и смертность от респираторных заболеваний, во многом определяются эпидемическим уровнем распространенности компонентов метаболического синдрома в общей популяции и высоким кардиоваскулярным риском разных групп населения [9, 10]. Ввиду того, что НДС являются независимым фактором сердечно-сосудистого риска [1], возникла необходимость рассмотреть их в качестве значимого механизма тяжелого течения и развития осложнений при наиболее часто встречающихся ХНЗЛ.

НАРУШЕНИЯ ДЫХАНИЯ ВО СНЕ И БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в области диагностики и лечения бронхиальной астмы (БА), высокая заболеваемость и низкий уровень контроля на фоне коморбидных патологических состояний, включая НДС, требуют изучения механизмов, лежащих в основе синтропии и поиска эффективных подходов в лечении. Частота встречаемости СОАС у пациентов с БА выше, чем в общей популяции независимо от индекса массы тела (ИМТ), пола, возраста или статуса курения [11–13]. По разным данным, распространенность НДС у пациентов с БА варьирует от 23 до 46% и зависит от степени тяжести заболевания. Распространенность обструктивного апноэ сна (ОАС) у пациентов с БА составляет от 19 до 60% при нетяжелом течении БА и достигает до 95% при тяжелой астме.

БА была указана как независимый фактор риска привычного храпа, который является наиболее легкой формой НДС. Большой разброс эпидемио-

логических показателей связывают с особенностью дизайна исследований, с использованием разных диагностических критериев патологических состояний и критериев включения пациентов. Исследователи из Саудовской Аравии показали высокую распространенность БА у пациентов с НДС (35,1%), что также существенно выше, чем в общей популяции. Пациенты с ОАС с астмой имели более высокий ИМТ и индекс апноэ/гипопноэ по сравнению с пациентами с ОАС без астмы, при этом ИМТ >35 кг/м² был значимым предиктором БА у пациентов с ОАС [14]. Авторы полагают, что такая высокая распространенность ассоциации двух заболеваний ОАС и БА не может быть результатом простой случайности и основана на патофизиологии заболеваний [15].

ОАС и БА имеют некоторые общие характеристики. Оба заболевания относятся к обструктивным респираторным заболеваниям, но с разными механизмами и анатомией обструкции. У пациентов с сочетанием ОАС и БА имеет место обструкция как верхних, так и нижних дыхательных путей во время сна. Оба патологических процесса имеют одни и те же коморбидные заболевания, такие как ожирение, аллергический ринит и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ). Также было отмечено, что курение, ожирение, ГЭРБ и аллергический ринит следует рассматривать в качестве важных факторов риска СОАС для пациентов с астмой. Сравнительный анализ показателей, характеризующих качество сна в группах больных с БА, показал, что пациенты с СОАС имели более высокий ИМТ, большую частоту встречаемости аллергических ринитов, более тяжелое течение и худшие прогнозируемые показатели объема форсированного выдоха в первую секунду (ОФВ₁). Эта категория пациентов имеет низкое качество сна, что часто ассоциируется с высокой заболеваемостью и смертностью. Исследователи сходятся в едином мнении о том, что БА и СОАС характеризуются двунаправленным взаимодействием.

С одной стороны, тяжесть и продолжительность БА влияют на предрасположенность к СОАС. В качестве механизмов этого рассматривают системное воспаление и нейроиммунные взаимодействия в связи с их участием в осуществлении контроля дыхания, а также негативные эффекты ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) на гладкую мускулатуру и содержание жира, изменяющее анатомию верхних дыхательных путей. С другой стороны, СОАС влияет на воспаление дыхательных путей, способствует их ремоделированию и дисфункции таким образом, что определяет резистентность к стандартной терапии, это объясняет связь СОАС и БА худшими клиническими результатами на всех этапах оказания ме-

дицинской помощи. При этом распространенность ОАС коррелирует не только с продолжительностью и тяжестью заболевания, но и с дозировкой принимаемых кортикостероидов [15]. Таким образом, отсутствие лечения СОАС может привести к усилению терапии ИГКС, что, в свою очередь, ускорит этот порочный круг и будет способствовать необратимой дисфункции нижних дыхательных путей [16, 17].

Появляется все больше доказательств, указывающих на существование взаимосвязи между НДС и БА, основанной на общих патофизиологических факторах и взаимном влиянии. Точные механизмы, посредством которых эти заболевания взаимодействуют друг с другом, до конца не изучены. Полагают, что НДС стимулирует воспалительные реакции посредством гипоксии, гиперкапнии и фрагментации сна, что приводит к обратимому повышению уровня С-реактивного белка (СРБ) и продукции TNF α и ассоциировано с коллапсом дыхательных путей. При этом уровень обоих провоспалительных факторов, как правило, снижается после СРАР-терапии, положительно влияя на течение БА, показатели функции аппарата внешнего дыхания и качество жизни.

СОАС, в свою очередь, усугубляет ночные проявления БА за счет рефлекторной бронхоконстрикции, связанной с раздражением верхних дыхательных путей во время храпа. Воспалительная инфильтрация верхних дыхательных путей при БА, повышенное отложение жира в стенках глотки из-за использования стероидов [18] или наличие сопутствующих заболеваний, таких как ожирение, приводят к уменьшению диаметра поперечного сечения верхних дыхательных путей. Нередкое сочетание БА с аллергическим ринитом, носовыми полипами и гипертрофией аденоидов способствует сопротивлению воздушного потока и создают высокое отрицательное давление во время вдоха, что увеличивает риск коллапса верхних дыхательных путей [19]. Полагают, что БА влияет на функцию мышц глотки либо непосредственно, воздействуя на нервные сенсорные пути из-за воспаления, либо косвенно из-за мышечной слабости, обусловленной терапией ИГКС [15]. Миопатия мышц глотки увеличивает способность верхних дыхательных путей к коллабированию, увеличивая риск ОАС. Японскими учеными было установлено, что тяжесть ОАС, о которой судили по значению индекса апноэ/гипопноэ при БА, определяют толщина средостенной жировой ткани и выраженность бронхиальной гиперреактивности [20].

Практическая значимость изучения механизмов взаимного отягощения двух нозологий определяется тем, что БА с сопутствующими НДС характеризуется низким уровнем контроля, имеет худший прогноз,

ассоциирована с высоким риском повторных госпитализаций по поводу обострения и, как следствие, требует больших затрат на лечение [21, 22].

В настоящее время является очевидным необходимость диагностики НДС у пациентов с БА особенно с рефрактерной астмой, с частыми ночными приступами, с сопутствующими ожирением, ГЭРБ и атопическим ринитом. Своевременная диагностика НДС у пациентов с БА и соответствующее лечение остановят порочный круг ОАС, ухудшающий контроль за заболеванием и связанные с ним нежелательные эффекты базисной терапии, что будет также способствовать снижению кардиоваскулярного риска у этой категории пациентов, улучшению качества жизни и закономерного уменьшения экономического бремени медицинского обслуживания.

НАРУШЕНИЯ ДЫХАНИЯ ВО СНЕ И ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – прогрессирующее заболевание, характеризующееся персистирующим ограничением воздушного потока, которое является следствием хронического воспалительного ответа дыхательных путей и легочной ткани на воздействие ингалируемых повреждающих частиц или газов. Хроническая обструктивная болезнь легких представляет актуальную медико-социальную проблему, являясь, по мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения, одной из ведущих причин смерти в мире, занимая третье место.

НДС, как и расстройства сна, являются чрезвычайно распространенной и часто недооцененной проблемой у пациентов с ХОБЛ. Предполагается, что каждая форма НДС при ХОБЛ связана с неблагоприятными клиническими исходами, включая повышенный риск обострений, госпитализаций, сердечно-сосудистых событий, снижение выживаемости и ухудшение качества жизни [23]. В связи с высокой частотой встречаемости СОАС большое внимание исследователей обращено на изучение сочетания ХОБЛ и СОАС, которое именуется синдромом перекреста (overlap syndrome). Учитывая широкую распространенность ХОБЛ и СОАС в отдельности, исследователи предполагают, что сосуществование обоих расстройств может возникать исключительно на основе случайной ассоциации [24]. Сообщается, что распространенность синдрома перекреста в общей популяции колеблется от 1 до 3,6% [25]. Однако этот показатель значительно увеличивается, когда распространенность overlap-синдрома оценивается

в популяции пациентов специализированных клиник по диагностике и лечению СОАС или ХОБЛ.

Исследования, включающие пациентов с диагностированным СОАС, показали, что распространенность синдрома перекреста варьировала от 7,6 до 55,7%. Также было оценено наличие сопутствующего СОАС в популяциях с установленной ХОБЛ, и снова наблюдался широкий диапазон распространенности от 2,9 до 65,9% [25]. При этом в менее масштабных исследованиях сообщалось о значительно большем уровне распространенности синдрома перекреста, что может указывать на возможность случайных находок или на когорты пациентов с более высоким риском [26]. Причины этих противоречивых результатов неясны, однако они могут отражать различия в исследуемых популяциях, методах регистрации, способах диагностики СОАС и ХОБЛ.

Периодическая обструкция верхних дыхательных путей при СОАС может усугублять течение ХОБЛ, приводя к более выраженной гипоксемии и гиперкапнии, что, в свою очередь, ускоряет развитие легочной гипертензии и хронической дыхательной недостаточности [27]. Хроническое воспаление и ремоделирование дыхательных путей при ХОБЛ создают предпосылки для развития СОАС за счет снижения тонуса мышц верхних дыхательных путей и повышения их коллабируемости. Существует корреляция между тяжестью обструктивных дыхательных нарушений и нарушениями сна у пациентов с синдромом перекреста [28]. У пациентов с ХОБЛ наблюдается ухудшение качества сна из-за снижения его эффективности и сокращения фазы быстрого сна, что представляет собой дополнительный фактор в потенциальной связи с СОАС [29].

Наблюдаемые в случае ХОБЛ и СОАС проявления системного воспаления и оксидативного стресса свидетельствуют о глубокой патогенетической взаимосвязи этих патологий и их воздействии на развитие сердечно-сосудистых заболеваний [30]. Системное воспаление является основным фактором в патогенезе атеросклероза, а интермиттирующая (периодическая) гипоксемия, ассоциированная с повторяющимися эпизодами апноэ/гипопноэ при СОАС, существенно влияет на данную воспалительную реакцию. Гипоксемия, как интермиттирующая, так и стойкая, более выражена при сочетании СОАС и ХОБЛ по сравнению с каждой болезнью отдельно и, следовательно, ожидается, что она увеличивает воспалительный ответ. У пациентов с синдромом перекреста наблюдается более высокая симпатическая и более низкая парасимпатическая активность по сравнению с пациентами только с СОАС или только с ХОБЛ.

Таким образом, можно ожидать, что кардиоваскулярные заболевания будут встречаться чаще у пациентов с сочетанием СОАС и ХОБЛ. Ретроспективные исследования показали более высокую распространенность АГ, сахарного диабета, метаболического синдрома и фибрилляции предсердий у пациентов с сочетанием СОАС и ХОБЛ по сравнению с пациентами, страдающими только СОАС [31, 32]. С точки зрения кардиоваскулярной патологии важность распознавания сопутствующего СОАС у пациентов с ХОБЛ подтверждается исследованием на модели грызунов, в котором было установлено, что кардиоваскулярные изменения, вызванные хронической интермиттирующей гипоксией, могут быть обратимы при нормоксии [33].

Синдром перекреста ассоциируется с более тяжелым течением, высоким риском обострений, госпитализаций и летальности по сравнению с изолированным течением каждого из этих заболеваний. В частности, исследовательским коллективом из Узбекистана было показано, что у пациентов с ХОБЛ при наличии СОАС отмечаются увеличение интенсивности одышки, выраженности обструктивных нарушений, снижение толерантности к физической нагрузке, а течение заболевания сопровождалось увеличением числа обострений, требующих госпитализаций [34].

По последним данным, разные фенотипы ХОБЛ предполагают участие многообразных, отличающихся друг от друга патофизиологических механизмов в формировании НДС [35]. В частности, у пациентов с преимущественно бронхитическим фенотипом ХОБЛ чаще всего диагностируется СОАС, что в совокупности приводит к повышению показателей смертности, риска сердечно-сосудистых осложнений, госпитализаций и частоты обострений [36]. Кроме того, появляется все больше данных о том, что гиперинфляция легких, связанная с эмфиземой, снижает вероятность развития СОАС [37]. Однако на практике подавляющее большинство пациентов с ХОБЛ имеют сочетание эмфиземы и хронического бронхита, и, таким образом, вероятность развития СОАС, скорее всего, будет зависеть от баланса защитных и способствующих факторов у отдельных пациентов [24].

Таким образом, ранняя диагностика НДС у пациентов с ХОБЛ позволяет выявить сопутствующие патологии, что, в свою очередь, способствует разработке адекватных терапевтических стратегий и улучшению качества жизни пациента. Кроме того, корректная оценка и мониторинг сна могут содействовать более точному контролю клинических проявлений ХОБЛ. Следовательно, диагностика НДС у

данной категории пациентов становится неотъемлемым элементом комплексного подхода к лечению и поддержанию здоровья.

НАРУШЕНИЯ ДЫХАНИЯ ВО СНЕ И ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) – это паренхиматозные заболевания легких, которые характеризуются хроническим, иногда быстро прогрессирующим течением и высоким уровнем летальности. К интерстициальным заболеваниям легких относят около 130 нозологических единиц известной и неизвестной этиологии. Одним из наиболее неблагоприятных заболеваний этой группы является идиопатический легочный фиброз (ИЛФ). Однако при развитии воспаления и фиброза легочного интерстиция и воздухоносных пространств другие интерстициальные заболевания могут приобретать прогрессирующее течение и по тяжести течения, прогрессированию дыхательной недостаточности и прогнозу летальности быть очень близкими к ИЛФ.

Продолжительность жизни пациента от момента постановки диагноза ИЛФ составляет от 2 до 5 лет. Гипоксическая вазоконстрикция, облитерация и ремоделирование эндотелия сосудов способствуют развитию легочной гипертензии, которая является неблагоприятным прогностическим признаком для течения ИЗЛ. Самой частой причиной летального исхода в данной группе пациентов является прогрессирующая дыхательная недостаточность [38]. К факторам, определяющим течение и прогноз у пациентов с ИЗЛ, относят: возраст, форсированную жизненную емкость легких, диффузионную способность легких по оксиду углерода (DLco) и толерантность к физической нагрузке [39, 40].

Известно, что из-за вентиляционной дисфункции и ограничений газообмена НДС являются весьма распространенной сопутствующей патологией ИЗЛ, варьирующей от 45 до 90% в зависимости от используемых диагностических методов исследования. Большая часть исследований сочетанной патологии ИЗЛ и НДС посвящена ИЛФ и поражениям легких при системных заболеваниях соединительной ткани. Несмотря на небольшое количество исследований, показано, что ОАС и ночная гипоксемия связаны с прогрессированием и неблагоприятными исходами заболевания. В исследовании N.I. Laz и соавт. 69 пациентов с ИЗЛ, выявленными с помощью компьютерной томографии высокого разрешения органов грудной клетки, были разделены на группы с СОАС и без него. Пациен-

ты были обследованы с помощью опросника STOP-BANG, шкалы сонливости Эпворта и ночной полисомнографии для диагностики и классификации НДС. Более половины пациентов (60,9%) имели НДС, при этом 57,1% из них имели СОАС, частота СОАС легкой степени составила всего 21,7% [41].

В проспективном исследовании 46 пациентов с ИЗЛ, которое длилось 18 лет, многофакторный регрессионный анализ показал, что десатурация при физической нагрузке (отношение риска (HR) 8,2; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ) 1,8–36,5; $p = 0,006$) и индекс апноэ/гипопноэ ≥ 30 , а именно порог тяжелого ОАС (HR 7,5; 95% ДИ 1,8–30,6; $p = 0,005$), были единственными независимыми переменными, связанными с прогрессирующим течением заболевания [42].

В другом проспективном обсервационном исследовании у 102 пациентов с ИЗЛ, не имеющих дневной гипоксемии, изучался сон в домашних условиях в течение 1 года. Ночная гипоксемия определялась в $\geq 10\%$ времени от общей продолжительности сна с SpO_2 менее 90%, а ОАС, если индекс апноэ/гипопноэ был ≥ 15 событий/ч. У 20 (19,6%) из них была выявлена ночная гипоксемия, а у 32 (31,4%) – ОАС. Ночная гипоксемия ассоциировалась с существенным ухудшением качества жизни и большим риском смертельных исходов от всех причин в течение одного года (HR 8,21; 95% ДИ 2,4–28,1; $p < 0,001$). Аналогичной ассоциации для ОАС обнаружено не было [43].

По мнению ряда авторов, лечение НДС у пациентов с ИЛФ может улучшить качество жизни и прогноз. В проспективном пилотном исследовании 50 пациентов с ИЛФ и НДС систематически наблюдались и получали СРАР-терапию и (или) ночную кислородотерапию в зависимости от типа НДС. Исследование сна выявило у 70% пациентов тот или иной тип НДС: в 36% случаев – СОАС, в 22% – центральное апноэ во сне и в 12% случаев – ночную гипоксемию. В течение одного года терапии полисомнография выявила улучшение морфологических параметров ИЛФ, при этом существенных изменений функциональных показателей отмечено не было. Авторы делают вывод о том, что эпизоды апноэ/гипопноэ у пациентов с ИЛФ способствуют рецидивирующему тракционному повреждению легких и усиливают фиброзные изменения [44].

Будущие проспективные рандомизированные исследования с более длительным периодом наблюдения позволят детально изучить механизмы взаимодействия ИЗЛ и НДС, оценить их влияние на качество жизни пациентов и разработать эффективные методы лечения этой сочетанной патологии.

НАРУШЕНИЯ ДЫХАНИЯ ВО СНЕ И ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Исследования последних лет показывают, что существует связь между НДС и повышенным риском развития и прогрессирования онкологических заболеваний [45]. Согласно современным научным данным, существует целый ряд механизмов, которые вносят вклад в эту связь. Ключевым патогенетическим фактором является наличие интермиттирующей гипоксии в ночное время [46]. Гипоксия является важным компонентом канцерогенеза, она может усиливать злокачественные свойства опухолевой ткани: способствовать более агрессивному росту опухоли, активной пролиферации, инвазии и метастазированию, снижению эффективности лучевой терапии или химиотерапии; увеличить частоту рецидивов рака и смертность [47].

В 2012 г. по данным когортного исследования Висконсина, продолжавшегося более 20 лет, была показана связь НДС и смертности от рака, причем эта связь оставалась значимой после корректировки возможных сопутствующих переменных, включая возраст, пол, курение, ИМТ, физическую активность, сахарный диабет, окружность талии и продолжительность сна [48]. Опубликованное в 2014 г. исследование N. Marshall и соавт. показало, что умеренный или тяжелый СОАС (индекс апноэ/гипопноэ > 15) был связан с относительным риском 2,5 для заболеваемости раком и 3,4 для смертности от рака [49]. Более позднее израильское когортное исследование, включавшее 5 243 пациента, выявило, что у пациентов моложе 45 лет с тяжелым СОАС заболеваемость раком всех типов значительно выше, чем у населения в целом [50]. Показано, что наличие тяжелого СОАС было связано с 15%-м увеличением риска развития рака разной локализации по сравнению с теми, у кого СОАС не было [51].

Особого внимания заслуживает ассоциация НДС и злокачественных образований легких. Метаанализ, опубликованный в 2022 г., включивший семь крупных исследований, показал, что наличие НДС было независимо связано с более высокой заболеваемостью раком легких [скорректированное HR 1,28; 95% ДИ 1,11–1,47; $p < 0,001$; 12 = 37%] [52]. Результаты свидетельствуют не только о высокой частоте развития злокачественных новообразований на фоне НДС, но и о широкой распространенности НДС среди пациентов онкологического профиля. Установлено, что распространенность СОАС среди этой категории больных составила 46% (95% ДИ 27–67), а у пациентов с СОАС частота встречаемости онкологиче-

ских заболеваний была в 1,53 (95% ДИ 1,01–2,31) раза выше, чем у пациентов без СОАС, и она зависела от степени тяжести [53]. Существуют данные, подтверждающие значительную распространенность НДС среди пациентов с опухолевыми процессами дыхательных путей, как верхних, так и нижних.

Так, по результатам поперечного исследования, проведенного испанскими исследователями среди 66 пациентов с подтвержденным диагнозом рака легких, у подавляющего большинства (80%) в ходе обследования был диагностирован СОАС (индекс апноэ/гипопноэ > 5), а у 50% наблюдался СОАС средней или тяжелой степени (индекс апноэ/гипопноэ > 15) [54]. Недавнее исследование коллектива ученых из Нью-Дели также демонстрирует широкую распространенность НДС у пациентов с раком легких. Исследователи поставили перед собой цель выяснить распространенность НДС у пациентов с недавно диагностированным раком легкого. Среди 30 таких пациентов с помощью полисомнографии НДС и СОАС были подтверждены у 66,6 и 56,6 пациентов соответственно [55].

Достаточно часто НДС встречаются у пациентов с опухолями головы и шеи (а именно верхних дыхательных путей – носоглотки, ротоглотки, гортани). Широкую распространенность СОАС до лечения у пациентов с опухолями головы и шеи можно объяснить, с одной стороны, структурными аномалиями из-за растущей опухолевой ткани с обструкцией дыхательных путей; с другой – развитие/усугубление СОАС возникает на фоне лечения в связи со структурными изменениями верхних дыхательных путей вследствие хирургического вмешательства и (или) лучевой терапии [56]. Авторы предполагают, что основной причиной ухудшения СОАС у пациентов после лучевой терапии является снижение функции и контроля мышцы-дилататора глотки, что может влиять на податливость и сопротивление верхних дыхательных путей [57]. Установлено, что клинический онкологический исход (рецидивы заболевания или смертность) у пациентов с опухолями головы и шеи был значительно связан с индексом апноэ/гипопноэ [58].

В публикациях последних лет подчеркивается важность дальнейших исследований, касающихся развития СОАС у пациентов с новообразованиями системы дыхания, направленных на выявление механизмов и разработки эффективных патогенетически обоснованных методов коррекции [59]. Своевременная диагностика и лечение НДС позволят снизить потенциальный риск возникновения онкологических заболеваний и способствовать улучшению прогнозов и течения существующих опухолевых процессов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, НДС следует рассматривать как фактор риска тяжелого течения и осложнений социально значимых хронических неинфекционных заболеваний легких. Распространенность НДС различной степени тяжести при заболеваниях системы дыхания чрезвычайно высока, особенно на фоне коморбидной патологии. В условиях эпидемии ожирения и тенденции старения населения ожидается повсеместный рост распространенности НДС в ближайшие годы. Своевременная диагностика и коррекция НДС может быть эффективной мерой профилактики тяжелого течения и осложнений этой группы заболеваний.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Чазова И.Е., Литвин А.Ю. Синдром обструктивного апноэ во время сна и связанные с ним сердечно-сосудистые осложнения. *Российский кардиологический журнал*. 2006;(1):75–86.
2. Damianaki A., Vagiakis E., Sigala I., Pataka A., Rovina N., Vlachou A. et al. The co-existence of obstructive sleep apnea and bronchial asthma: revelation of a new asthma phenotype? *J. Clin. Med.* 2019;8(9):1476. DOI: 10.3390/jcm8091476.
3. Горбунова М.В., Бабак С.Л., Малявин А.Г. Рациональная антигипертензивная терапия пациентов с обструктивным апноэ сна. *Архивъ внутренней медицины*. 2019;9:85–92. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-2-85-92.
4. Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М., Авдеев С.Н., Агальцов М.В., Алексеева Л.И. и др. Коморбидность пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями в практике врача-терапевта. Евразийское руководство. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(3):3996. DOI: 10.15829/1728-8800-2024-3996.
5. Bradley T.D., Floras J.S. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet*. 2009;373(9657):82–93. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61622-0.
6. Johnson K.G., Johnson D.C. Frequency of sleep apnea in stroke and TIA patients: a meta-analysis. *J. Clin. Sleep Med.* 2010;6(2):131–137.
7. Литвин А.Ю., Чазова И.Е., Галяви Р.А. Обструктивное апноэ сна и метаболический синдром. *Доктор.Ру*. 2007;(4):5–9.
8. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Тардов М.В., Ивойлов А.Ю., Царапкин Г.Ю., Болдин А.В. и др. Синдром обструктивного апноэ сна: диагностика и консервативное лечение. Позиция невролога. Методические рекомендации. М., 2020:25.
9. Беспалова И.Д., Рязанцева Н.В., Калюжин В.В., Мурашев Б.Ю., Осихов И.А., Медянцев Ю.А. Влияние аторвастатина на провоспалительный статус (*in vivo* и *in vitro*) больных гипертонической болезнью с метаболическим синдромом. *Кардиология*. 2014;54(8):37–43. DOI: 10.18565/cardio.2014.8.37-43.
10. Беспалова И.Д., Бычков В.А., Калюжин В.В., Рязанцева Н.В., Медянцев Ю.А., Осихов И.А., Мурашев Б.Ю. Качество жизни больных гипертонической болезнью с метаболическим синдромом: взаимосвязь с маркерами системного воспаления. *Бюллетень сибирской медицины*. 2013;12(6):5–11.
11. Larsson L.G., Lindberg A., Franklin K.A., Lundbäck B. Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. Obstructive sleep apnea syndrome is common in subjects with chronic bronchitis. Report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden studies. *Respiration*. 2001;68:250–255.
12. Teodorescu M., Consens F.B., Bria W.F., Coffey M.J., Mc Morris M.S., Weatherwax K. et al. Correlates of daytime sleepiness in patients with asthma. *Sleep Med.* 2006;7:607–613.
13. Gan Q., Liu Q., Wu Y., Zhu X., Wang J., Su X. et al. The Causal Association Between Obstructive Sleep Apnea and Child-Onset Asthma Come to Light: A Mendelian Randomization Study. *Nat. Sci. Sleep*. 2024;16:979–987. DOI: 10.2147/NSS.S472014.
15. Alharbi M., Almutairi A., Alotaibi D., Alotaibi A., Shaikh S., Bahammam A.S. The prevalence of asthma in patients with obstructive sleep apnoea. *Prim. Care Respir. J.* 2009;18(4):328–330. DOI: 10.4104/pcrj.2009.00020.
16. Damianaki A., Vagiakis E., Sigala I., Pataka A., Rovina N., Vlachou A. et al. The co-existence of obstructive sleep apnea and bronchial asthma: revelation of a new asthma phenotype? *J. Clin. Med.* 2019;8(9):1476. DOI: 10.3390/jcm8091476.
17. Taillé C., Rouvel-Talleg A., Stoica M., Danel C., Dehoux M., Marin-Esteban V. et al. Obstructive sleep apnoea modulates airway inflammation and remodelling in severe asthma. *PLoS One*. 2016;11:e0150042.
18. Broymann O., Braun R.K., Morgan B.J., Pegelow D.F., Hsu P.N., Mei L.S. et al. Effects of chronic intermittent hypoxia on allergen-induced airway inflammation in rats. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2015;52:162–170.
19. Yigla M., Tov N., Solomonov A., Rubin A.H., Harlev D. Difficult-to-control asthma and obstructive sleep apnea. *J. Asthma*. 2003;40:865–871.
20. Togias A. Rhinitis and asthma: Evidence for respiratory system integration. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003;111:1171–1183.
21. Sano A., Kozuka T., Watatani N., Kunita Y., Kawabata Y., Gose K. et al. Role of bronchial hyperresponsiveness in patients with obstructive sleep apnea with asthma-like symptoms. *Allergol. Int.* 2024;73(2):231–235. DOI: 10.1016/j.alit.2023.10.006.
22. Ragnoli B., Pochetti P., Raie A., Malerba M. Interrelationship between obstructive sleep apnea syndrome and severe asthma: from endo-phenotype to clinical aspects. *Front. Med. (Lausanne)*. 2021;8:640636. DOI: 10.3389/fmed.2021.640636.
23. Hirayama A., Goto T., Faridi M.K., Camargo C.A. Jr., Hasegawa K. Association of obstructive sleep apnea with all-cause readmissions after hospitalization for asthma exacerbation in adults aged 18–54 years: a population-based study, 2010–2013. *J. Asthma*. 2021;58(9):1176–1185. DOI: 10.1080/02770903.2020.1781887.
24. D'Cruz R.F., Murphy P.B., Kaltsakas G. Sleep disordered breathing and chronic obstructive pulmonary disease: a narrative review on classification, pathophysiology and clinical

- outcomes. *J. Thorac. Dis.* 2020;12(Suppl. 2):S202–S216. DOI: 10.21037/jtd-cus-2020-006.
25. McNicholas W.T. COPD-OSA overlap syndrome: evolving evidence regarding epidemiology, clinical consequences, and management. *Chest.* 2017;152(6):1318–1326. DOI: 10.1016/j.chest.2017.04.160.
26. Shawon M.S., Perret J.L., Senaratna C.V., Lodge C., Hamilton G.S., Dharmage S.C. Current evidence on prevalence and clinical outcomes of co-morbid obstructive sleep apnea and chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review. *Sleep Med. Rev.* 2017;32:58–68. DOI: 10.1016/j.smrv.2016.02.007.
27. Brennan M., McDonnell M.J., Walsh S.M., Gargoum F., Rutherford R. Review of the prevalence, pathogenesis and management of OSA-COPD overlap. *Sleep Breath.* 2022;26(4):1551–1560. DOI: 10.1007/s11325-021-02540-8.
28. McNicholas W.T. Does associated chronic obstructive pulmonary disease increase morbidity and mortality in obstructive sleep apnea? *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2019;16(1):50–53. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201809-628ED.
29. O'Neill E., Ryan S., McNicholas W.T. Chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnoea overlap: co-existence, co-morbidity, or causality? *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2022;28(6):543–551. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000922.
30. McSharry D.G., Ryan S., Calverley P., Edwards J.C., McNicholas W.T. Sleep quality in chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology.* 2012;17:1119–1124.
31. Voulgaris A., Archontogeorgis K., Steiropoulos P., Papanas N. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, obstructive sleep apnoea syndrome and overlap syndrome. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2021;19(3):285–300. DOI: 10.2174/1570161118666200318103553.
32. Crinion S.J., Ryan S., McNicholas W.T. Obstructive sleep apnoea as a cause of nocturnal nondipping blood pressure: recent evidence regarding clinical importance and underlying mechanisms. *Eur. Respir. J.* 2017;49:1601818.
33. Ganga H.V., Nair S.U., Puppala V.K., Miller W.L. Risk of new-onset atrial fibrillation in elderly patients with the overlap syndrome: a retrospective cohort study. *J. Geriatr. Cardiol.* 2013;10:129–134.
34. Castro-Grattoni A.L., Alvarez-Buvé R., Torres M., Farré R., Montserrat J.M., Dalmases M. et al. Intermittent hypoxia-induced cardiovascular remodeling is reversed by normoxia in a mouse model of sleep apnea. *Chest.* 2016;149:1400–1408.
35. Ражабов Х.С., Ливерко И.В. Прогноз течения хронической обструктивной болезни легких с синдромом обструктивного апноэ – гипопноэ сна. *Туберкулез и болезни легких.* 2022;100(7):22–27. DOI: 10.21292/2075-1230-2022-100-7-22-27.
36. Vaidya S., Gothi D., Patro M. COPD sleep phenotypes: genesis of respiratory failure in COPD. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 2021;92(2). DOI: 10.4081/monaldi.2021.1776.
37. Suri T.M., Suri J.C. A review of therapies for the overlap syndrome of obstructive sleep apnea and chronic obstructive pulmonary disease. *FASEB Bioadv.* 2021;3(9):683–693. DOI: 10.1096/fba.2021-00024.
38. Soler X., Gaio E., Powell F.L., Ramsdell J.W., Loredó J.S., Malhotra A., Ries A.L. High prevalence of obstructive sleep apnea in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2015;12(9):1420–1421. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201506-379LE.
39. Troy L.K., Corte T.J. Sleep disordered breathing in interstitial lung disease: A review. *World J. Clin. Cases.* 2014;2(12):828–834. DOI: 10.12998/wjcc.v2.i12.828.
40. Nasser M., Larrieu S., Si-Mohamed S., Ahmad K., Boussel L., Brevet M. et al. Progressive fibrosing interstitial lung disease: a clinical cohort (the PROGRESS study). *Eur. Respir. J.* 2021;57(2):2002718. DOI: 10.1183/13993003.02718-2020.
41. Du Bois R.M., Weycker D., Albera C., Bradford W.Z., Costabel U., Kartashov A. et al. Ascertainment of individual risk of mortality for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011;184(4):459–466. DOI: 10.1164/rccm.201011-1790OC.
42. Laz N.I., Mohammad M.F., Srouf M.M., Arafat W.R. Study of the prevalence and predictive factors of sleep-disordered breathing in patients with interstitial lung diseases. *Egypt J. Bronchol.* 2024;18:11. DOI: 10.1186/s43168-024-00264-3.
43. Valecchi D., Bargagli E., Pieroni M.G., Refini M.R., Sestini P., Rottoli P., Melani A.S. Prognostic significance of obstructive sleep apnea in a population of subjects with interstitial lung diseases. *Pulm. Ther.* 2023;9(2):223–236. DOI: 10.1007/s41030-023-00215-1.
44. Myall K.J., West A.G., Martinovic J.L., Lam J.L., Roque D., Wu Z. et al. Nocturnal Hypoxemia associates with symptom progression and mortality in patients with progressive fibrotic interstitial lung disease. *Chest.* 2023;164(5):1232–1242. DOI: 10.1016/j.chest.2023.05.013.
45. Bordas-Martinez J., Salord N., Vicens-Zygmunt V., Carmezim J., Pérez S. et al. Treating sleep-disordered breathing of idiopathic pulmonary fibrosis patients with CPAP and nocturnal oxygen treatment. A pilot study: Sleep-disordered breathing treatment in IPF. *Respir. Res.* 2024;25(1):247. DOI: 10.1186/s12931-024-02871-6.
46. Gozal D., Farré R., Nieto F.J. Obstructive sleep apnea and cancer: Epidemiologic links and theoretical biological constructs. *Sleep Med. Rev.* 2016;27:43–55. DOI: 10.1016/j.smrv.2015.05.006.
47. Gueye-Ndiaye S., Williamson A.A., Redline S. Disparities in sleep-disordered breathing: upstream risk factors, mechanisms, and implications. *Clin. Chest Med.* 2023;44(3):585–603. DOI: 10.1016/j.ccm.2023.03.012.
48. Almendros I., Gozal D. Intermittent hypoxia and cancer: Undesirable bed partners? *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2018;256:79–86. DOI: 10.1016/j.resp.2017.08.008.
49. Nieto F.J., Peppard P.E., Young T., Finn L., Hla K.M., Farré R. Sleep-disordered breathing and cancer mortality: results from the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012;186(2):190–194. DOI: 10.1164/rccm.201201-0130OC.
50. Marshall N.S., Wong K.K., Cullen S.R., Knuiman M.W., Grunstein R.R. Sleep apnea and 20-year follow-up for all-cause mortality, stroke, and cancer incidence and mortality in the Busselton Health Study cohort. *J. Clin. Sleep Med.* 2014;10(4):355–362. DOI: 10.5664/jcsm.3600.
51. Brenner R., Kivity S., Peker M., Reinhorn D., Keinan-Boker L., Silverman B. et al. Increased risk for cancer in young

- patients with severe obstructive sleep apnea. *Respiration*. 2019;97(1):15–23. DOI: 10.1159/000486577.
52. Kendzerska T., Povitz M., Leung R.S., Boulos M.I., McIsaac D.I., Murray B.J. et al. Obstructive Sleep Apnea and Incident Cancer: A Large Retrospective Multicenter Clinical Cohort Study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2021;30(2):295–304. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-20-0975.
 53. Cheong A.J.Y., Tan B.K.J., Teo Y.H., Tan N.K.W., Yap D.W.T., Sia C.H. et al. Obstructive Sleep Apnea and Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2022;19(3):469–475. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202108-960OC.
 54. Cao Y., Ning P., Li Q., Wu S. Cancer and obstructive sleep apnea: An updated meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(10):e28930. DOI: 10.1097/MD.00000000000028930.
 55. Cabezas E., Pérez-Warnisher M.T., Troncoso M.F., Gómez T., Melchor R., Pinillos E.J. et al. Sleep Disordered Breathing Is Highly Prevalent in Patients with Lung Cancer: Results of the Sleep Apnea in Lung Cancer Study. *Respiration*. 2019;97(2):119–124. DOI: 10.1159/000492273.
 56. Bhaisare S., Gupta R., Saini J., Chakraborti A., Khot S. Sleep-disordered breathing in newly diagnosed patients of lung cancer. *Cureus*. 2022;14(5):e25230. DOI: 10.7759/cureus.25230.
 57. Seifen C., Huppertz T., Matthias C., Gouveris H. Obstructive Sleep apnea in patients with head and neck cancer-more than just a comorbidity? *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(11):1174. DOI: 10.3390/medicina57111174.
 58. Inoshita A., Sata N., Ohba S., Suzuki Y., Ito S., Shiroshita N. et al. Impact of radiotherapy for head and neck cancer on obstructive sleep apnea: a prospective study. *Ann. Palliat. Med.* 2022;11(8):2631–2640. DOI: 10.21037/apm-22-267.
 59. Huppertz T., Horstmann V., Scharnow C., Ruckes C., Bahr K., Matthias C. et al. OSA in patients with head and neck cancer is associated with cancer size and oncologic outcome. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2021;278(7):2485–2491. DOI: 10.1007/s00405-020-06355-3.
 60. Alaoui A.A., Alaoui S., Hajjar R., Urso D., Gnoni V. Head and neck cancer radiotherapy and obstructive sleep apnea. *Ann. Palliat. Med.* 2022;11(12):3592–3595. DOI: 10.21037/apm-22-972.

Информация об авторах

Беспалова Инна Давидовна – д-р мед. наук, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, СибГМУ, г. Томск, innadave@mail2000.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4513-6329>

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>

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>

Капитанова Дарья Венедиктовна – канд. мед. наук, доцент, кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, СибГМУ, г. Томск, kapitanova.dv@ssmu.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9588-1637>

Бадмаев Агван Заянович – ассистент, кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, СибГМУ, г. Томск, badmaev.az@ssmu.ru

Агаева София – ассистент, кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, СибГМУ, г. Томск, agaeva.sa@ssmu.ru

Жуковская Ольга Владимировна – лаборант-исследователь, кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, СибГМУ, г. Томск, zhukovskaya.ov@ssmu.ru

Колмакова Вера Михайловна – лаборант-исследователь, кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, СибГМУ, г. Томск, kolmakova.vm@ssmu.ru

Белякова Татьяна Витальевна – лаборант-исследователь, кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, СибГМУ, г. Томск, belyakova.tv@ssmu.ru

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

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>

Боярко Валентина Владимировна – канд. мед. наук, доцент, кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, СибГМУ, г. Томск, vvboyarko@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5700-1640>

Нестерович Софья Владимировна – канд. мед. наук, гл. врач клиник, СибГМУ, Томск, nesterovich.sv@ssmu.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2098-2964>

Винокурова Дарья Александровна – зав. терапевтической клиникой СибГМУ, г. Томск, vinokurovadarial@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-8422-8349>

Калужин 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>

(✉) **Беспалова Инна Давидовна**, innadave@mail2000.ru

Поступила в редакцию 13.08.2024;
одобрена после рецензирования 10.09.2024;
принята к публикации 12.09.2024

УДК 618.19:616.65]-006.6-073.916
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-164-172>

Радионуклидная визуализация GRPR при злокачественной патологии молочной и предстательной желез: опыт клинического применения

Брагина О.Д.^{1,2}, Иванова А.Г.^{1,3}, Усынин Е.А.¹

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

² Национальный исследовательский Томский политехнический университет (НИ ТПУ)
Россия, 634050, Томск, пр. Ленина, 30

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

РЕЗЮМЕ

В лекции представлены актуальные клинические исследования относительно таргетной радионуклидной визуализации опухолей молочной и предстательной желез с гиперэкспрессией рецептора гастрин-высвобождающего пептида (GRPR). Рецептор GRPR представляет собой трансмембранный рецептор, активация которого способствует росту и пролиферации опухолевых клеток. Наиболее высокий уровень экспрессии GRPR наблюдается при таких злокачественных патологиях, как рак молочной и предстательной желез, что представляет особый интерес для радионуклидной диагностики.

В проведенных клинических исследованиях оценивались безопасность, фармакологические свойства, эффективность визуализации радиофармпрепаратов на основе пептидов-агонистов и антагонистов GRPR, меченных радионуклидами технецием-99m и галлием-68. Результаты испытаний наглядно демонстрируют преимущество антагонистов GRPR перед агонистами GRPR, поскольку обладают оптимальными фармакологическими свойствами, хорошей переносимостью, быстрым выведением органами с физиологическим уровнем экспрессии рецептора, высокой эффективностью визуализации опухолей молочной и предстательной желез с гиперэкспрессией GRPR.

Ключевые слова: GRPR, таргетная радионуклидная диагностика, рак молочной железы, рак предстательной железы

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

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках гранта Российского научного фонда № 22-15-00169 по теме «Фенотип BRCA-подобных опухолей в процессе канцерогенеза и лечения».

Для цитирования: Брагина О.Д., Иванова А.Г., Усынин Е.А. Радионуклидная визуализация GRPR при злокачественной патологии молочной и предстательной желез: опыт клинического применения. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(1):164–172. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-164-172>.

Radionuclide GRPR imaging in malignant pathology of the mammary and prostate glands: clinical experience

Bragina O.D.^{1,2}, Ivanova A.G.^{1,3}, Usynin E.A.¹

¹ Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMCC), Russian Academy of Sciences 5, Kooperativny Lane, Tomsk, 634009, Russian Federation

² National Research Tomsk Polytechnic University (NR TPU) 30, Lenin Av., Tomsk, 634050, Russian Federation

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

ABSTRACT

In this lecture, we presented current clinical studies on targeted radionuclide imaging of breast and prostate tumors with overexpression of the gastrin-releasing peptide receptor (GRPR). The gastrin-releasing peptide receptor is a transmembrane receptor, the activation of which promotes the growth and proliferation of tumor cells. The highest level of GRPR expression is observed in malignant pathologies of breast and prostate, which is of particular interest for radionuclide diagnostics.

The conducted clinical studies assessed the safety, pharmacological properties, and effectiveness of imaging of radiopharmaceuticals based on peptide agonists and antagonists of GRPR labeled with technetium-99m and gallium-68 radionuclides. The results clearly demonstrate the advantage of GRPR antagonists over GRPR agonists, since they have optimal pharmacological properties, good tolerability, rapid elimination by organs with a physiological level of receptor expression, and high imaging efficiency of mammary and prostate tumors with overexpression of GRPR.

Keywords: GRPR, targeted radionuclide diagnostics, breast cancer, prostate cancer

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 work was carried out within the framework of the RNF grant No. 22-15-00169 on the topic "Phenotype of BRCA-like tumors in the process of carcinogenesis and treatment".

For citation: Bragina O.D., Ivanova A.G., Usynin E.A. Radionuclide GRPR imaging in malignant pathology of the mammary and prostate glands: clinical experience. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(1):164–172. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-164-172>.

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) и рак предстательной железы (РПЖ) представляют собой наиболее часто встречаемые злокачественные заболевания среди женского и мужского населения соответственно [1]. Стремительно развивающиеся области молекулярной биологии и онкологии продолжают поиск новых перспективных мишеней для оптимизации диагностики и лечения данных онкологических патологий, к которым в том числе относятся рецепторы гастрин-высвобождающего пептида (GRPR, BB2, Gastrin Releasing Peptide Receptor) [2].

Данный маркер принадлежит к семейству бомбензиновых рецепторов (BB1, BB2, BB3) и представляет собой 7-трансмембранный рецептор, сопряжен-

ный с G-белком. Его эндогенным лигандом является гастрин-высвобождающий пептид (GRP), регуляторная молекула, участвующая в стимуляции высвобождения гастрина из G-клеток желудка и ряде других процессов путем связывания с GRPR и активации сигнального пути фосфолипазы C. В организме человека GRPR экспрессируется в нейроэндокринных клетках желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), головного мозга, легких, простаты, в экзокринных клетках поджелудочной железы и молочных желез, обеспечивая экзокринную и эндокринную функции, сокращение гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы, влияние на иммунные клетки, терморегуляцию, циркадный ритм, а также рост и пролиферацию как нормальных, так и патологических клеток [3].

Литературные данные показывают, что гастрин-высвобождающий пептид и другие пептиды – аналоги бомбензина выступают в роли фактора роста и пролиферация различных типов клеток [4]. Связывание GRP с GRPR стимулирует фосфорилирование рецепторов тирозинкиназы, вызывая перекрестные помехи рецепторов, связанных с G-белком (GPCR) [5]. Подобным образом обеспечивается более быстрая активация рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), через который происходит последующая передача сигналов через сигнальный путь митоген-активируемой протеинкиназы (mitogen-activated

protein kinase, MAPK) в клетках карциномы головы и шеи, а также немелкоклеточном раке легкого [6]. Кроме того, GRPR способен повышать экспрессию таких циклинов, как D1 и E, одновременно снижая p27 (ингибитора циклин-зависимых киназ) и гиперфосфорилируя белок ретинобластомы (pRb), следствием чего является переход клетки из G1 фазы клеточного цикла в S фазу. Еще одним из эффектов может быть влияние GRP на выживаемость клеток и вовлечение сигнальных путей PI3K-Akt после активации GRPR, это предположение пока до конца не изучено и остается открытым (рис.) [7].

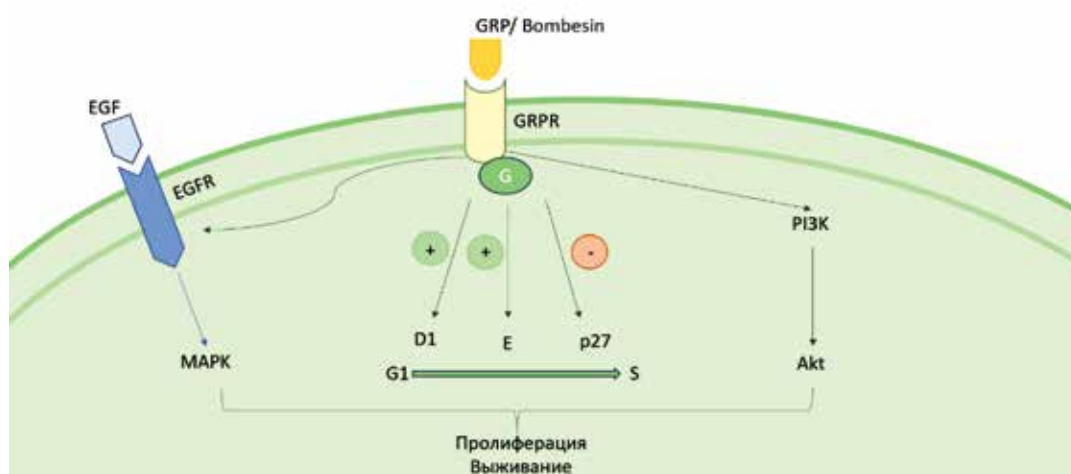


Рисунок. Роль GRPR в клеточной пролиферации

Гиперэкспрессия GRPR была обнаружена при множестве злокачественных новообразований, таких как немелкоклеточный рак легкого, рак почки, гастриномы, стромальные опухоли ЖКТ, опухоли головы и шеи, нейробластомы. Однако наиболее часто высокая экспрессия рецептора гастрин-высвобождающего пептида наблюдается при раке предстательной и молочной желез [4]. По данным литературы, экспрессия GRPR отмечается в 75,8% злокачественных опухолей молочной железы и в большей степени ассоциируются с экспрессией рецепторов эстрогена (РЭ) [8, 9]. Большее количество случаев экспрессии GRPR наблюдается при люминальном А – 86,2%, 70,5% – при люминальном В HER2-отрицательном, 82,8% – при люминальном В HER2-положительном, 21,3% – при HER2-положительном (нелюминальном) и 7,8% – при трижды негативном подтипах рака молочной железы [4]. Экспрессия GRPR при раке предстательной железы, по данным литературы, составляет 63–100% [10].

В настоящее время для определения уровня экспрессии GRPR в образцах опухолевой ткани при-

меняется нескольких методик, таких как авторыдиография замороженных биоптатов, количественный анализ полимеразной цепной реакции с обратной транскриптазой (RT-qPCR), однако наиболее часто используется иммуногистохимический анализ (ИГХ) материала, закрепленного в формалине и залитого в парафин, или матричной РНК (мРНК) [11]. Как правило, для проведения ИГХ используются рекомбинантные поликлональные антитела кролика, мыши или человека, которые образуют соединение «антиген – антитело» с искомым рецептором GRPR. Оценка экспрессии данного рецептора производится в виде показателя иммунореактивности (ПИ), который учитывает интенсивность окрашивания (0 – отсутствие окрашивания, 1 – слабое окрашивание, 2 – умеренное окрашивание и 3 – сильное окрашивание) и процент окрашенных опухолевых клеток (0 – отсутствие положительных клеток, 1 – ≤ 10% положительных клеток, 2 – 11–50% положительных клеток, 3 – 51–80% положительных клеток и 4 – более 80% положительных клеток). Таким образом, итоговая оценка ПИ (интенсивность окрашивания × процент

положительных клеток) варьирует от 0 до 12: 0–1 – отсутствие экспрессии GRPR, 2–3 – слабая экспрессия, 4–8 – умеренная экспрессия, 9–12 – сильная экспрессия GRPR [12].

Несмотря на доступность, а также высокие чувствительность и специфичность метода ИГХ, он имеет и ряд недостатков, к которым относятся необходимость выполнения инвазивной процедуры, невозможность забора образцов опухоли в некоторых случаях ввиду ее анатомического расположения, повреждение препаратов при их приготовлении, например при фиксации гистологического материала под воздействием фиксирующих агентов и определенных факторов (таких как пролонгированная доставка материала в лабораторию, выбор фиксирующего агента, несоблюдение времени фиксации) могут измениться молекулярные характеристики антигена, вследствие чего реакция антиген – антитело будет нарушена [13, 14].

Таргетная радионуклидная диагностика. В настоящее время одним из направлений диагностики злокачественных образований является таргетная радионуклидная визуализация, где в качестве «нацеливающего» модуля все чаще используются синтетические протеины, которые характеризуются небольшим размером, стабильностью структуры, сродством к антигену, оптимальными фармакологическими и фармакодинамическими свойствами и низкой стоимостью производства благодаря экспрессии в бактериальной системе. Внутривенное введение подобного типа радиофармпрепаратов (РФП) позволяет детектировать не только первичный опухолевый очаг, но и возможное метастатическое распространение опухоли как в регионарные лимфоузлы, так и в отдаленные органы и ткани, а также дает возможность судить о молекулярно-биологических характеристиках выявленных опухолевых очагов [15–18].

Существует два основных метода радионуклидной диагностики – однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), которые позволяют увидеть участки патологической гиперфиксации РФП в метаболически активных новообразованиях *in vivo*, в большинстве случаев имеющих злокачественное происхождение [16]. Учитывая, что уровень физиологической экспрессии бомбензиновых рецепторов в нормальных тканях (в частности, в поджелудочной железе и нейроэндокринных клетках ЖКТ) значительно ниже, чем в опухолях молочной и предстательной желез и других злокачественных новообразованиях, открываются перспективы в расширении диагностических опций путем выполне-

ния ОФЭКТ и ПЭТ для оценки опухолевых очагов, экспрессирующих GRPR [19, 20].

РАДИОНУКЛИДНАЯ ДИАГНОСТИКА РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ГИПЕРЭКСПРЕССИЕЙ GRPR

Меченные пептиды – аналоги бомбензина. В течение последних двух десятилетий активно проводились исследования, в которых предполагалось, что нацеливание на GRPR с применением агонистов бомбензиновых рецепторов в радионуклидной диагностике рака простаты позволит визуализировать первичную опухоль с высокой специфичностью благодаря их высокому сродству к данному рецептору. Одним из первых соединений, прошедших клинические испытания, была белковая молекула RP527, меченная технецием-99m (^{99m}Tc]Tc-RP527). В исследовании, проведенное в 2001 г., было включено 10 пациентов, шесть из которых с РМЖ, четыре – с РПЖ. После введения ^{99m}Tc]Tc-RP527 патологическое накопление в опухоли отмечалось в четырех из шести случаях карцином молочной железы и в одном из четырех карцином простаты [21]. Данный анализ стал отправной точкой для дальнейшей GRPR-таргетной радионуклидной визуализации и позволил продолжить изучение в этом направлении.

В 2003 г. было проведено клиническое исследование с модифицированным на N-конце протеином BBN(1-14), меченным ^{99m}Tc (^{99m}Tc]Tc-BN), в которое вошли 10 пациентов: восемь с РПЖ, два с доброкачественной аденомой предстательной железы. По результатам ОФЭКТ после введения ^{99m}Tc]Tc-BN была показана высокая степень поглощения РФП опухолью у всех пациентов с РПЖ [22].

Протеин DB4, меченный ^{99m}Tc (^{99m}Tc]Tc-DB4), на доклиническом этапе продемонстрировал высокое накопление в ксенотрансплантатах PC-3 рака предстательной железы человека в сочетании с быстрым его выведением почками [23]. В последующей фазе I клинического исследования с восемью пациентами РПЖ, из которых два были с первичной опухолью, не получавших гормональное лечение, и шесть с метастатическим раком простаты после курсов гормональной терапии после внутривенного введения ^{99m}Tc]Tc-DB4 у всех больных без системной терапии на ОФЭКТ был визуализирован первичный опухолевый узел в предстательной железе, в то время как у пациентов с метастатическим раком простаты аккумуляция препарата оказалась крайне низкой [24].

Еще одним агонистом бомбензиновых рецепторов, прошедшим клиническое исследование, стала молекула AMBA (DOTA-Gly-4-аминобензоил-BBN

(7-14)), которая представляет собой модифицированный по боковым концам аминокислот протеин BBN. Анализ 10 пациентов с гистологически подтвержденными опухолями различных локализаций (рак предстательной железы, рак молочной железы, медуллярный рак щитовидной железы, опухоли матки и толстой кишки) продемонстрировал визуализацию первичной опухоли, регионарных и отдаленных метастазов после введения препарата [^{68}Ga]Ga-AMBA у пациентов с раком предстательной и молочной желез. В то же время результаты у пациентов с раком щитовидной железы и опухолями толстой кишки и матки оказались неудовлетворительными (табл. 1) [25].

Меченные пептиды – антагонисты бомбензина. Несмотря на удовлетворительные данные клинических исследований (табл. 1), было отмечено, что использование пептидов – аналогов бомбензина в качестве «нацеливающего» модуля имеет ряд недостатков, к которым относятся активация рецептора и последующий каскадный ответ, митогенное влияние на опухолевые клетки, значительные побочные эффекты в виде тошноты и рвоты, спазмов в животе (что связано, по всей видимости, с активацией GRPR не только в опухолевых, но и в нейроэндокринных клетках ЖКТ и поджелудочной железе), быстрая десенсибилизация рецепторов к лиганду. Выявленные недостатки позволили рассмотреть альтернативные соединения, проявляющие антагонизм по отношению к GRPR [19].

Так, результаты доклинических исследований, выполненных R. Cescato и соавт., продемонстрировали большее преимущество антагонистов GRPR по сравнению с агонистами в нацеливании к таргетной мишени ввиду нейтрализации эффектов активации рецепторов и в том числе побочных реакций [26].

Одним из примеров стала молекула SB3, разработанная с диагностической и терапевтической целью. Радиомечение осуществляли с использованием изотопов ^{68}Ga и ^{111}In (индий-111), с радиотерапевтической целью мечение производили с применением ^{177}Lu . По результатам исследований *in vivo* [^{111}In]In-SB3 и [^{177}Lu]Lu-SB3 быстро катаболизировались и в последующем не были допущены до клинических исследований. В то время как клиническое испытание с препаратом [^{68}Ga]Ga-SB3, включавшее 17 пациентов с диссеминированным процессом (восемь человек с РМЖ железы и девять – с РПЖ), позволило визуализировать опухолевое поражение в молочной железе у четырех из восьми больных и у пяти из девяти в предстательной железе [27].

Еще один антагонист GRPR [^{68}Ga]Ga-RM2 широко изучался на моделях опухолей в исследованиях *in vivo* и продемонстрировал хорошую переносимость,

специфичность и чувствительность к рецепторам GRP, оптимальные фармакологические свойства и высокую степень накопления в опухолевой ткани. В последующее клиническое исследование включено 32 пациента с гистологически подтвержденным рецидивом рака предстательной железы, сопровождавшегося повышенным уровнем простатспецифического антигена, у которых визуализация опухоли с применением стандартных диагностических методов (компьютерная томография и магнитно-резонансная томография) была затруднена. По данным исследования, рецидив опухоли предстательной железы был выявлен в 71,8% случаев (23 из 32 случаев) [28]. Этот же препарат был исследован в 2022 г. у 41 пациента с раком предстательной железы среднего и высокого риска. Данные ПЭТ после введения [^{68}Ga]Ga-RM2 были сопоставимы с результатами гистологического исследования последующего операционного материала после простатэктомии у 32 пациентов и с результатами многопараметрической магнитно-резонансной томографии у 36 участников [29].

Аналогичные результаты демонстрирует и другой антагонист GRPR – молекула RM26, меченная ^{68}Ga и $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Первое клиническое исследование RM26 было проведено в 2018 г. J. Zhang и соавт. В него было включено пять добровольцев без злокачественных новообразований и 28 пациентов с диагнозом РПЖ (17 с первично диагностированными опухолями простаты и 11 после проведенного лечения). Введение [^{68}Ga]Ga-RM26 не сопровождалось побочными явлениями и хорошо переносилось, визуализация первичной опухоли отмечалась у 15 из 17 пациентов, поражение лимфатических лимфоузлов – у 3 из 11 пациентов, получавших лечение, у восьми из 11 были выявлены отдаленные костные метастазы [30].

В 2023 г. на базе отделения радионуклидной терапии и диагностики НИИ онкологии Томского НИМЦ была проведена I фаза клинических исследований препарата [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]Tc-maSSS-PEG₂-RM26, включавшая шесть пациентов с диагнозом РПЖ и семь больных с РМЖ, не получавших специализированное лечение. В четырех из шести случаев РПЖ были получены изображения первичной опухоли, при этом отмечена корреляция с уровнем простатического специфического антигена (ПСА) (оптимальная визуализация достигнута у пациента с наибольшим значением ПСА) и размером опухоли. У пациентов с раком молочной железы эффективность визуализации первичной опухоли наблюдалась у всех семи участников. Дополнительно в трех из семи случаев отмечалось накопление препарата в метастатических регионарных лимфоузлах [31].

Одной из разработок последнего десятилетия стал антагонист рецептора гастрин-высвобождающего пептида NeoBOMB1. Первые результаты изучения препарата [^{68}Ga]Ga-NeoBOMB1 были показаны у четырех пациентов с подтвержденным раком предстательной железы в виде хорошей переносимости, высокого уровня накопления РФП в опухоли, регионарных лимфоузлах и метастатических поражениях печени и костей [32]. Еще одно исследование [^{68}Ga]Ga-NeoBOMB1 включало 19 пациентов с солидными опухолями различных локализаций с гиперэкспрессией GRPR (опухоли молочной и предстательной желез, колоректальный рак и рак легких). Во всех случаях гиперэкспрессия GRPR была подтверждена данными ИГХ-исследования. Результаты этого клинического исследования продемонстрировали удовлетворительную переносимость препарата, а также визуализацию первичных и метастатических опухолей по данным ПЭТ [33].

Таблица 1

Пептиды-аналоги и пептиды – антагонисты бомбензина для радионуклидной диагностики рака предстательной железы с гиперэкспрессией GRPR, прошедшие клинические исследования			
Аналог GRPR	Радионуклид	Метод визуализации	Исследователь, год
<i>Пептиды – аналоги бомбензина</i>			
RP527	$^{99\text{m}}\text{Tc}$	ОФЭКТ	Van de Wiele C., 2000
BBN	$^{99\text{m}}\text{Tc}$	ОФЭКТ	Scopinaro F., 2003
AMBA	^{68}Ga	ПЭТ	Baum R., 2007
Сестамиби(Sestamibi)	$^{99\text{m}}\text{Tc}$	ОФЭКТ	Urbano N., 2020
<i>Пептиды – антагонисты бомбензина</i>			
SB3	^{68}Ga	ПЭТ	Maina T., 2016
NeoBOMB1	^{68}Ga	ПЭТ	Nock B.A., 2017 Djaileb L., 2020
RM2	^{68}Ga	ПЭТ	Minamimoto R., 2018
RM26	^{68}Ga $^{99\text{m}}\text{Tc}$	ПЭТ ОФЭКТ	Zhang J., 2018 Chernov V., 2023

РАДИОНУКЛИДНАЯ ДИАГНОСТИКА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ГИПЕРЭКСПРЕССИЕЙ GRPR

Учитывая положительный опыт применения меченных пептидов – аналогов бомбензина и его антагонистов относительно рака предстательной железы, многие исследователи пришли к выводу, что данное направление важно изучить в рамках таргетной радионуклидной визуализации опухолей молочной железы (табл. 2).

Меченные пептиды-аналоги бомбензина. В 2008 г. C. Van de Wiele и соавт. изучали препарат [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]Tc-RP527 у 14 больных раком молочной железы, у

пяти из них отмечалась отрицательная экспрессия РЭ и рецепторов прогестерона. Опухолевый процесс был визуализирован у всех больных, которые ранее не получали гормональную терапию тамоксифеном. Помимо этого, у всех РЭ-позитивных пациенток также было выявлено метастатическое поражение регионарных лимфоузлов. Визуализация опухолей с отрицательным гормональным статусом была отрицательной у всех пациенток [34].

Таблица 2

Пептиды-аналоги и пептиды – антагонисты бомбензина для радионуклидной диагностики рака молочной железы с гиперэкспрессией GRPR, прошедшие клинические исследования			
Аналог BBN	Радионуклид	Метод визуализации	Исследователь, год
<i>Пептиды – аналоги бомбензина</i>			
RP527	$^{99\text{m}}\text{Tc}$	ОФЭКТ	Van de Wiele C., 2000 Van de Wiele C., 2008
BBN	$^{99\text{m}}\text{Tc}$	ОФЭКТ	Scopinaro F., 2002
AMBA	^{68}Ga	ПЭТ	Baum R., 2007
Сестамиби(Sestamibi)	$^{99\text{m}}\text{Tc}$	ОФЭКТ	Urbano N., 2020
<i>Пептиды – антагонисты бомбензина</i>			
SB3	^{68}Ga	ПЭТ	Maina T., 2016
RM2	^{68}Ga	ПЭТ	Stoykow C., 2016
RM26	^{68}Ga $^{99\text{m}}\text{Tc}$	ПЭТ ОФЭКТ	Zhang J., 2018 Chernov V., 2023
NeoBOMB1	^{68}Ga	ПЭТ	Djaileb L., 2020
DB15	$^{99\text{m}}\text{Tc}$	ОФЭКТ	Nock B.A., 2021

Клиническое исследование с препаратами [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]Tc-BBN и [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]Tc-Сестамиби, включавшее трех пациенток с раком молочной железы, продемонстрировало большую специфичность [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]Tc-BBN и возможность его использования для детекции пораженных лимфоузлов благодаря селективному поглощению опухолевыми клетками и отсутствию поглощения неспецифическими воспалительными клетками [35, 36].

Меченные пептиды – антагонисты бомбензина. Кандидатами для клинических исследований стали антагонисты, показавшие перспективные результаты в испытаниях относительно рака предстательной железы, а также новые молекулы, которые представлены в табл. 2.

Исследование препарата [^{68}Ga]Ga-RM2, проведенное C. Stoykow и соавт. в 2016 г. и включающее 15 пациенток с односторонним ($n = 12$) и двусторонним ($n = 3$) раком молочной железы, продемонстрировало высокое накопление РФП в патологическом очаге в 73% случаев (у 13 из 15 пациенток). У всех больных диагноз был подтвержден гистологическим исследованием биопсийного материала: 14 опу-

лей были классифицированы как инвазивная протоковая карцинома, три — как инвазивная дольковая карцинома, одна — как муцинозная карцинома. При этом в ходе исследования отмечалась детекция также и дольковой карциномы, которая при стандартном ПЭТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой не визуализировалась. Помимо этого, использование препарата $[^{68}\text{Ga}]^{68}\text{Ga}$ -RM2 показало его накопление в метастатических аксиллярных лимфатических узлах диаметром до 5 мм, тогда как визуализация лимфогенных метастазов с помощью ^{18}F -фтордезоксиглюкозы может быть затруднена ввиду метаболической активности неспецифических клеток (макрофагов, адипоцитов т.д.) [37, 38].

Другая молекула со свойствами антагониста оценивалась в проспективном клиническом исследовании при участии 35 больных раком молочной железы. Введение $[^{68}\text{Ga}]^{68}\text{Ga}$ -NOTA-RM26 продемонстрировало положительную корреляцию накопления РФП в опухолевой ткани, экспрессирующей GRPR и РЭ (эстроген-независимые опухоли визуализировались хуже). Дополнительным важным результатом исследования авторы посчитали зависимость аккумуляции РФП с фазой менструального цикла, когда максимальное значение SUV наблюдалось в секреторную фазу менструального цикла, что может приводить к искажению результатов и должно учитываться при планировании дальнейших исследований [39].

Одной из последних разработок стал пептид DB15, меченный технецием-99m. По результатам доклинических исследований *in vivo* препарат $[^{99\text{m}}\text{Tc}]$ Tc-DB15 позволял точно визуализировать первичные опухоли и метастатический узлы и обладал оптимальными фармакологическими характеристиками [40]. Первый клинический опыт исследования препарата $[^{99\text{m}}\text{Tc}]$ Tc-DB15 проводился у двух пациентов с прогрессирующим раком молочной железы, при этом его введение не сопровождалось нежелательными реакциями. По результатам ОФЭКТ были визуализированы отдаленные метастазы в костях, легких и плевре, однако аккумуляция соединения не отмечалась во внутрибрюшные метастатические очаги, которые позже были подтверждены с помощью стандартных методов диагностики (ПЭТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой и гистологическое исследование) [41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стремительное развитие радионуклидной диагностики демонстрирует ее несомненные преимущества перед стандартными диагностическими процедурами, существенно увеличивая информативность

и сокращая стоимость исследования. Требования к оптимизации диагностики злокачественных образований, в частности рака молочной железы, способствуют расширению объема исследований для поиска дополнительных молекулярных мишеней, одной из которых являются рецепторы гастрин-высвобождающего пептида.

Результаты проведенных доклинических и клинических исследований продемонстрировали преимущество РФП на основе пептидов — антагонистов бомбензина по сравнению с пептидами-агонистами в визуализации первичных злокачественных опухолей молочной железы, а также регионарных и отдаленных метастазов. При этом радиоактивно меченные антагонисты GRPR показали более высокий кумулятивный эффект непосредственно в опухолевой ткани, экспрессирующей данную мишень, быстрое выведение из поджелудочной железы и других тканей с физиологически нормальным уровнем GRPR. Выявленные положительные характеристики антагонистов бомбензиновых рецепторов при дальнейшем расширении объема исследований могут способствовать внедрению данного метода в клиническую практику и рассмотреть GRPR не только в качестве диагностической, но и терапевтической мишени.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E., Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J. Clin.* 2022;72(1):7–33. DOI: 10.3322/caac.21708.
2. Jensen R.T., Battey J.F., Spindel E.R., Benya R.V. International union of pharmacology. LXVIII. Mammalian bombesin receptors: nomenclature, distribution, pharmacology, signaling, and functions in normal and disease states. *Pharmacological Reviews.* 2008;60(1):1–42. DOI: 10.1124/pr.107.07108.
3. Hohla F., Schally A.V. Targeting gastrin releasing peptide receptors: new options for the therapy and diagnosis of cancer. *Cell Cycle.* 2010;9(9):1738–1741. DOI: 10.4161/cc.9.9.11347.
4. D'Onofrio A., Engelbrecht S., Läppchen T., Rominger A., Gourni E. GRPR-targeting radiotheranostics for breast cancer management. *Frontiers in Medicine.* 2023;10:1250799. DOI: 10.3389/fmed.2023.1250799.
5. Liu X., Carlisle D.L., Swick M.C., Gaither-Davis A., Grandis J.R., Siegfried J.M. Gastrin-releasing peptide activates Akt through the epidermal growth factor receptor pathway and abrogates the effect of gefitinib. *Experimental. Cell Research.* 2007;313(7):1361–1372. DOI: 10.1016/j.yexcr.2007.01.016.
6. Thomas S.M., Grandis J.R., Wentzel A.L., Gooding W.E., Lui V.W., Siegfried J.M. Gastrin-releasing peptide receptor mediates activation of the epidermal growth factor receptor in lung cancer cells. *Neoplasia.* 2005;7(4):426–431. DOI: 10.1593/neo.04454.
7. Lui V.W., Thomas S.M., Zhang Q., Wentzel A.L., Siegfried J.M., Li J.Y. et al. Mitogenic effects of gastrin-releasing peptide in head and neck squamous cancer cells are mediated by ac-

- tivation of the epidermal growth factor receptor. *Oncogene*. 2003;22(40):6183–6193. DOI: 10.1038/sj.onc.1206720.
8. Nagasaki S., Nakamura Y., Maekawa T., Akahira J., Miki Y., Suzuki T. et al. Immunohistochemical analysis of gastrin-releasing peptide receptor (GRPR) and possible regulation by estrogen receptor β cx in human prostate carcinoma. *Neoplasma*. 2012;59(2):224–232. DOI: 10.4149/neo_2012_029.
 9. Halmos G., Wittliff J.L., Schally A.V. Characterization of bombesin/gastrin-releasing peptide receptors in human breast cancer and their relationship to steroid receptor expression. *Cancer Research*. 1995;55(2):280–287.
 10. Cornelio D.B., Roesler R., Schwartzmann G. Gastrin-releasing peptide receptor as a molecular target in experimental anticancer therapy. *Annals of Oncology*. 2007;18(9):1457–1466. DOI: 10.1093/annonc/mdm058.
 11. Dalm S.U., Martens J.W.M., Sieuwerts A.M., van Deurzen C.H.M., Koelewijn S.J., de Blois E. et al. *In vitro* and *in vivo* application of radiolabeled gastrin-releasing peptide receptor ligands in breast cancer. *Journal of Nuclear Medicine*. 2015;56(5):752–757. DOI: 10.2967/jnumed.114.153023.
 12. Morgat C., MacGrogan G., Brouste V., Vélasco V., Sévenet N., Bonnefoi H. et al. Expression of gastrin-releasing peptide receptor in breast cancer and its association with pathologic, biologic, and clinical parameters: a study of 1,432 primary tumors. *Journal of Nuclear Medicine*. 2017;58(9):1401–1407. DOI: 10.2967/jnumed.116.188011.
 13. Ozawa H. Principles and basics of immunohistochemistry. *Folia Pharmacologica Japonica*. 2019;154(4):156–164. DOI: 10.1254/fpj.154.156.
 14. 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.
 15. Брагина О.Д., Деев С.М., Чернов В.И., Толмачев В.М. Эволюция таргетной радионуклидной диагностики HER2-позитивного рака молочной железы. *Acta Naturae*. 2022;14(2):4–15. DOI: 10.32607/actanaturae.11611.
 16. Толмачев В.М., Чернов В.И., Деев С.М. Таргетная ядерная медицина. Найти и уничтожить. *Успехи химии*. 2022;91(3):RCR5034. DOI: 10.1070/RCR5034.
 17. Bragina O.D., Tashireva L.A., Loos D.M., Chernov V.I., Hober S., Tolmachev V.M. Evaluation of approaches for the assessment of HER2 expression in breast cancer by radionuclide imaging using the scaffold protein [99mTc]Tc-ADAPT6. *Pharmaceutics*. 2024;16(4):445. DOI: 10.3390/pharmaceutics16040445.
 18. Bragina O., Chernov V., Schulga A., Kononova E., Hober S., Deyev S. et al. Direct intra-patient comparison of scaffold protein-based tracers, [99mTc]Tc-ADAPT6 and [99mTc]Tc-(HE)3-G3, for imaging of HER2-positive breast cancer. *Cancers*. 2023;15(12):3149. DOI: 10.3390/cancers15123149.
 19. Li X., Cai H., Wu X., Li L., Wu H., Tian R. New frontiers in molecular imaging using peptide-based radiopharmaceuticals for prostate cancer. *Frontiers in Chemistry*. 2020;8. DOI: 10.3389/fchem.2020.583309.
 20. Mansi R., Nock B.A., Dalm S.U., Busstra M.B., van Weerden W.M., Maina T. Radiolabeled bombesin analogs. *Cancers*. 2021;13(22):5766. DOI: 10.3390/cancers13225766.
 21. Van de Wiele C., Dumont F., Vanden Broecke R., Oosterlinck W., Cocquyt V., Serreyn R. et al. Technetium-99m RP527, a GRP analogue for visualisation of GRP receptor-expressing malignancies: a feasibility study. *European Journal of Nuclear Medicine*. 2000;27(11):1694–1699. DOI: 10.1007/s002590000355.
 22. Scopinaro F., De Vincentis G., Varvarigou A.D., Laurenti C., Iori F., Remediani S. et al. 99mTc-bombesin detects prostate cancer and invasion of pelvic lymph nodes. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2003;30(10):1378–1382. DOI: 10.1007/s00259-003-1261-7.
 23. Nock B.A., Nikolopoulou A., Galanis A., Cordopatis P., Wasser B., Reubi J.-C. et al. Potent bombesin-like peptides for GRP-receptor targeting of tumors with 99mTc: a preclinical study. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2004;48(1):100–110. DOI: 10.1021/jm049437y.
 24. Mather S.J., Nock B.A., Maina T., Gibson V., Ellison D., Murray I. et al. GRP receptor imaging of prostate cancer using [99mTc]Demobesin 4: a first-in-man study. *Molecular Imaging and Biology*. 2014;16(6):888–895. DOI: 10.1007/s11307-014-0754-z.
 25. Baum R.P., Prasad V., Mutloka N., Frischknecht M., Maecke H.R., Reubi J.C. Molecular imaging of bombesin receptors in various tumors by Ga-68 AMBA PET/CT: First results. *The Journal of Nuclear Medicine*. 2007;48.
 26. Cescato R., Maina T., Nock B., Nikolopoulou A., Charalambidis D., Piccand V. et al. Bombesin receptor antagonists may be preferable to agonists for tumor targeting. *Journal of Nuclear Medicine*. 2008;49(2):318–326. DOI: 10.2967/jnumed.107.045054.
 27. Maina T., Bergsma H., Kulkarni H.R., Mueller D., Charalambidis D., Krenning E.P. et al. Preclinical and first clinical experience with the gastrin-releasing peptide receptor-antagonist [68Ga]SB3 and PET/CT. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2015;43(5):964–973. DOI: 10.1007/s00259-015-3232-1.
 28. Minamimoto R., Sonni I., Hancock S., Vasanawala S., Loening A., Gambhir S.S. et al. Prospective evaluation of 68Ga-RM2 PET/MRI in patients with biochemical recurrence of prostate cancer and negative findings on conventional imaging. *Journal of Nuclear Medicine*. 2017;59(5):803–808. DOI: 10.2967/jnumed.117.197624.
 29. Duan H., Baratto L., Fan R.E., Soerensen S.J.C., Liang T., Chung B.I. et al. Correlation of 68Ga-RM2 PET with post-surgery histopathology findings in patients with newly diagnosed intermediate- or high-risk prostate cancer. *Journal of Nuclear Medicine*. 2022;63(12):1829–1835. DOI: 10.2967/jnumed.122.263971.
 30. Zhang J., Niu G., Fan X., Lang L., Hou G., Chen L. et al. PET using a GRPR antagonist 68Ga-RM26 in healthy volunteers and prostate cancer patients. *Journal of Nuclear Medicine*. 2017;59(6):922–928. DOI: 10.2967/jnumed.117.198929.
 31. Chernov V., Rybina A., Zelchan R., Medvedeva A., Bragina O., Lushnikova N. et al. Phase I trial of [99mTc]Tc-maSSS-PEG2-RM26, a bombesin analogue antagonistic to

- gastrin-releasing peptide receptors (GRPRs), for SPECT imaging of GRPR expression in malignant tumors. *Cancers*. 2023;15(6):1631. DOI: 10.3390/cancers15061631.
32. Nock B.A., Kaloudi A., Lymperis E., Giarika A., Kulkarni H.R., Klette I. et al. Theranostic perspectives in prostate cancer with the gastrin-releasing peptide receptor antagonist NeoBOMB1: preclinical and first clinical results. *Journal of Nuclear Medicine*. 2016;58(1):75–80. DOI: 10.2967/jnumed.116.178889.
33. Djaileb L., Morgat C., van der Veldt A., Virgolini I., Cortes F., Demange A. et al. Preliminary diagnostic performance of [⁶⁸Ga]-NeoBOMB1 in patients with gastrin-releasing peptide receptor-positive breast, prostate, colorectal or lung tumors (Neofind). *Journal of Nuclear Medicine*. 2020;61(Suppl. S1):346.
34. Van de Wiele C., Phonteyne P., Pauwels P., Goethals I., Van den Broecke R., Cocquyt V. et al. Gastrin-releasing peptide receptor imaging in human breast carcinoma versus immunohistochemistry. *Journal of Nuclear Medicine*. 2008;49(2):260–264. DOI: 10.2967/jnumed.107.047167.
35. Scopinaro F., Varvarigou A., Ussof W., De Vincentis G., Archimandritis S., Evangelatos G. et al. Breast cancer takes up ^{99m}Tc Bombesin. A preliminary report. *Tumori Journal*. 2002;88(3):S25–S28. DOI: 10.1177/030089160208800331.
36. Urbano N., Scimeca M., Tancredi V., Bonanno E., Schillaci O. ^{99m}Tc-sestamibi breast imaging: current status, new ideas and future perspectives. *Seminars in Cancer Biology*. 2022;84:302–309. DOI: 10.1016/j.semcancer.2020.01.007.
37. Stoykow C., Erbes T., Maecke H.R., Bulla S., Bartholomä M., Mayer S. et al. Gastrin-releasing peptide receptor imaging in breast cancer using the receptor antagonist ⁶⁸Ga-RM2 and PET. *Theranostics*. 2016;6(10):1641–1650. DOI: 10.7150/thno.14958.
38. Morgat C., Schollhammer R., Macgrogan G., Barthe N., Vélasco V., Vimont D. et al. Comparison of the binding of the gastrin-releasing peptide receptor (GRP-R) antagonist ⁶⁸Ga-RM2 and ¹⁸F-FDG in breast cancer samples. *PloS One*. 2019;14(1):e0210905. DOI: 10.1371/journal.pone.0210905.
39. Zang J., Mao F., Wang H., Zhang J., Liu Q., Peng L. et al. ⁶⁸Ga-NOTA-RM26 PET/CT in the evaluation of breast cancer. *Clinical Nuclear Medicine*. 2018;43(9):663–669. DOI: 10.1097/rlu.0000000000002209.
40. Kanellopoulos P., Mattsson A., Abouzayed A., Obeid K., Nock B.A., Tolmachev V. et al. Preclinical evaluation of new GRPR-antagonists with improved metabolic stability for radiotheranostic use in oncology. *EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry*. 2024;9(1). DOI: 10.1186/s41181-024-00242-6.
41. Nock B.A., Kaloudi A., Kanellopoulos P., Janota B., Bromińska B., Iżycki D. et al. [^{99m}Tc]Tc-DB15 in GRPR-targeted tumor imaging with SPECT: from preclinical evaluation to the first clinical outcomes. *Cancers*. 2015;13(20):5093. DOI: 10.3390/cancers13205093.

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, Научно-исследовательский центр «Онкотераностика», НИ ТПУ, г. Томск, bragina_od@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5281-7758>

Иванова Анастасия Григорьевна – врач-ординатор, СибГМУ; НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск, anfioran@yandex.ru, <http://orcid.org/0009-0009-3775-9989>

Усынин Евгений Анатольевич – д-р мед. наук, зав. отделением общей онкологии, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск, gusi70@list.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7127-0188>

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

Поступила в редакцию 14.07.2024;
одобрена после рецензирования 24.07.2024;
принята к публикации 12.09.2024

УДК 616.995.122.21-036.12-02:616.37-006.6
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-173-179>

Описторхоз и рак поджелудочной железы

**Иванов В.В.¹, Комкова Т.Б.¹, Лызко И.А.¹, Перина Е.А.¹, Попов И.А.², Удут Е.В.¹,
Хмелевская Е.С.¹**

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

² Московский физико-технический институт (МФТИ)
Россия, 141701, г. Долгопрудный, Институтский пер., 9

РЕЗЮМЕ

Известно, что хронический описторхоз рассматривается как предраковое заболевание, протекающее под маской других заболеваний органов гепатопанкреатодуоденальной зоны, и статистически имеется доказанная зависимость канцерогенеза от длительности и интенсивности паразитарной инвазии, а проявления описторхоза маскируют собой ранние симптомы онкологического заболевания. Многие авторы работают над поиском методов ранней диагностики рака поджелудочной железы на фоне хронического описторхоза, что может дать возможность своевременного лечения заболевания на ранних стадиях.

Авторы лекции представили литературный обзор данных заболеваемости раком поджелудочной железы у пациентов с хроническим описторхозом. Кроме того, приведены некоторые факторы канцерогенеза холангиокарциномы, поскольку точные механизмы, ведущие от внедрения трематоды до формирования злокачественного процесса, остаются не до конца ясными. Некоторые феномены действия описторхисов на организм человека в настоящее время не имеют объяснения и требуют дальнейшего изучения и детализации.

Ключевые слова: описторхоз, холангиокарцинома, рак поджелудочной железы, холангиогенный рак, описторхозная инвазия

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

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда, заявка № 23-69-10035 от 14.11.2022.

Для цитирования: Иванов В.В., Комкова Т.Б., Лызко И.А., Перина Е.А., Попов И.А., Удут Е.В., Хмелевская Е.С. Описторхоз и рак поджелудочной железы. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(1):173–179. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-173-179>.

Opisthorchiasis and pancreatic cancer

**Ivanov V.V.¹, Komkova T.B.¹, Lyzko I.A.¹, Perina E.A.¹, Popov I.A.², Udut E.V.¹,
Khmelevskaya E.S.¹**

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

² Moscow Institute of Physics and Technology
9, Institutsky Per., Dolgoprudny, 141701, Russian Federation

✉ Лызко Илья Анатольевич, ilya50@yandex.ru

ABSTRACT

Chronic opisthorchiasis is recognized as a precancerous condition that can present similarly to other diseases of the hepatopancreatoduodenal zone. Statistically, there is a proven correlation between the duration and intensity of parasitic invasion and the development of carcinogenesis, with the manifestations of opisthorchiasis often obscuring the early symptoms of cancer. Many researchers are working to find methods for the early diagnosis of pancreatic cancer against the background of chronic opisthorchiasis, which may enable timely treatment of the disease in the early stages.

The authors of this lecture present a literary review of the data on the incidence of pancreatic cancer in patients with chronic opisthorchiasis. Additionally, some factors contributing to cholangiocarcinoma carcinogenesis are discussed, since the exact mechanisms leading from the introduction of a trematode to the formation of a malignant process are multifunctional. Certain phenomena regarding the effect of opisthorchis on the human body currently lack explanation and require further study and clarification.

Keywords: cholangiocarcinoma, pancreatic cancer, cholangiogenic cancer, opisthorchiasis invasion

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The work was supported by the Russian Science Foundation, application No. 23-69-10035 dated 11/14/2022.

For citation: Ivanov V.V., Komkova T.B., Lyzko I.A., Perina E.A., Popov I.A., Udut E.V., Khmelevskaya E.S. Opisthorchiasis and pancreatic cancer. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(1):173–179. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-173-179>.

ВВЕДЕНИЕ

Одной из наиболее актуальных проблем современной абдоминальной хирургии является рост заболеваемости раком поджелудочной железы и желчных протоков. При этом, по данным ряда авторов, 5-летняя выживаемость у этой категории пациентов составляет около 10% [1, 2]. Исследования в области хирургической онкологии определяют четкую зависимость развития злокачественных процессов с длительной паразитарной инфекцией желчевыводящей системы. Авторы поставили для себя целью настоящей лекции дать литературный обзор данных заболеваемости раком поджелудочной железы у пациентов с хроническим описторхозом. Кроме того, в лекции представлены некоторые факторы канцерогенеза холангиокарциномы, поскольку точные механизмы, ведущие от внедрения трематоды до формирования злокачественного процесса, остаются не до конца ясными.

Как известно, заражение человека *Opisthorchis felinus* происходит при употреблении в пищу сырой или недоваренной пресноводной рыбы из семейства карповых, которые в мышцах содержат кистозные метацеркарии [3]. После того, как метацеркарии экцистируются в тощей или двенадцатиперстной кишке, они мигрируют в желчные протоки, где созревают до взрослых червей, которые сохраняют жизнеспособность более 10 лет [4]. Клиническая картина за-

болевания, вызванная инвазией *Opisthorchis felinus*, обычно характеризуется признаками поражения гепатобилиарной системы, но нередко не ограничивается только симптомами, отражающими патологию органов обитания паразитов, что позволяет рассматривать описторхоз как системное заболевание [5, 6].

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, трематодозы приводят к утрате 2 млн лет жизни, а описторхоз является одним из наиболее распространенных гельминтозов, передающихся через зараженную рыбу [7]. В мире около 40 млн людей заражены описторхами. При этом большая часть их приходится на долю России, а уровень заболеваемости варьируется по регионам, часто коррелирует с уровнем употребления речной рыбы, и традиционно он выше в сельской местности [8].

По данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, в 26 регионах Российской Федерации доказана зараженность рыбы и регулярно регистрируются случаи инфицирования людей. Наиболее эндемичные регионы располагаются вблизи крупных рек, где проводится промысловый вылов зараженной рыбы. Так, в Обь-Иртышском бассейне – крупнейшем в мире очаге описторхоза – регистрируются до 1 000 случаев на 100 тыс. населения, а инвазированность населения в сельской местности достигает 95% [8].

Заболеваемость в России наиболее высока в Тюменской и Томской областях, на остальных террито-

риях определяется средний уровень. Е.Н. Ильинских в своих исследованиях установила тенденцию к росту заболеваемости описторхозом в целом по России. Описторхоз не регистрировался в анализируемый период только в Псковской и Липецкой областях. В результате проведенного анализа территориальных тенденций динамики роста заболеваемости авторы сделали вывод, что на 22 территориях выявлена тенденция к увеличению числа заболевших и лишь в двух регионах отмечено снижение роста заболеваемости. При этом предыдущие показатели в течение многих лет сохранялись на среднем уровне заболеваемости. Предположительно такую динамику можно было бы объяснить отсутствием у жителей этих регионов традиции употреблять в пищу сырую или малосольную рыбу [9].

О.С. Федорова и соавт. считают, что на рост заболеваемости описторхозом в России влияет в том числе и активная миграция населения из регионов Западной Сибири на другие территории. А если принять во внимание, что в некоторых районах Обь-Иртышского бассейна практически у 100% населения выявляется описторхозная инвазия, то есть реальная угроза увеличения числа больных по всей территории России. Авторы обращают внимание на увеличение роста заболеваемости в районах, в которых ранее этот гельминтоз не выявлялся, а на некоторых территориях Обь-Иртышского бассейна, наоборот, имеет место снижение роста заболеваемости [10].

В 2009 г. Международное агентство по изучению рака (МАИР) Всемирной организации здравоохранения определило *O. viverrini* в числе окончательных причин рака желчных протоков, или холангиокарциномы, классифицировав это гельминтоз в качестве канцерогена 1-й группы [11].

Коллектив ученых (Banales J.M., Marin J.J.G., Lamarca A., Rodrigues P.M., Khan S.A., Roberts L.R. и другие) в своем исследовании отмечает, что около 3% всех случаев злокачественного поражения органов желудочно-кишечного тракта составляет холангиокарцинома, а среди первичных раков печени частота встречаемости этой формы достигает 15% [12]. Клинически эта патология характеризуется также высокой летальностью, уровень которой достигает 2% всех смертей, обусловленных злокачественными процессами. Такая статистика объясняется, в первую очередь, неэффективностью ранней, в том числе и неинвазивной диагностики, необходимостью гистологического подтверждения диагноза. Кроме того, эта форма злокачественного поражения печени весьма резистентна к различным методам лечения из-за своих свойств как на геномном, так и на эпигенетическом и молекулярном уровне. Ряд авторов обра-

щают внимание, что при неоперабельных формах заболевания медиана выживаемости составляет лишь 3–13 мес. Прогноз, как правило, неблагоприятный, после лечения сохраняется высокий риск рецидива процесса, а пятилетняя выживаемость не поднимается выше 25–43% [12, 13]. Все вышеизложенное определяет необходимость поиска методов ранней диагностики холангиокарциномы, что может явиться одной из составляющих улучшения результатов лечения этого тяжелого недуга.

Существует мнение, что сочетание механического повреждения в результате прикрепления и питания двуустки и воздействия экскреторно-секреторных продуктов двуустки, которое происходит в течение длительного периода времени в конечном итоге приводит к развитию воспаления и хронических гепатобилиарных нарушений [14]. Указанные процессы вызывают окислительный стресс, ведут к повреждению ДНК и мутации генов, а также нарушению регуляции роста клеток в виде метаплазии бокаловидных клеток, аденоматозной дисплазии и эпителиальной гиперплазии. Все это создает основу для канцерогенеза [10, 15, 16].

Г.А. Максимова и соавт. изучали влияние *O. felinus* на канцерогенез. В результате проведенных исследований авторы пришли к выводу, что *O. felinus* оказывает не меньшее влияние на развитие патологии печени, чем *O. viverrini* [17]. Полученные результаты могут явиться основанием для повышения класса канцерогенности *O. felinus* по классификации МАИР. М. Lvova и соавт. отмечают, что, несмотря на схожесть этих двух паразитов по морфологии, существенные различия в сроках гистопатологического профиля и самой природе этих изменений позволяют сделать вывод, что описторхозная инвазия, обусловленная европейской печеночной двуусткой *O. felinus*, более патогенна, чем при наличии азиатской двуустки *O. viverrini* [18].

По мнению коллектива авторов О.А. Байковой, Н.Н. Николаевой, Е.Г. Грищенко, Л.В. Николаевой, генетическая близость возбудителей описторхоза и морфологическая идентичность их поражающего воздействия на гепатобилиарную систему позволяет предположить, что модель развития рака представителями семейства *Opisthorchidae* похожа [19]. Многофакторность развития рака на фоне описторхоза определяется тремя основными составляющими канцерогенеза. Это механическое повреждение слизистой паразитами, токсические, антиапоптатические, гиперпролиферативные эффекты секреторных паразитарных белков, иммунопатологические процессы (окислительный стресс). Механическое повреждение эпителия желчных протоков возникает

в результате воздействия присосок, которые позволяют паразиту прикрепляться к слизистой желчевыводящей системы. Постоянный воспалительный процесс сопровождается регенераторной реакцией раны, что ведет к клеточной пролиферации и в конечном итоге повреждению ДНК с последующей мутационной активацией онкогена [17].

В настоящее время *O. felinus* не признан биологическим канцерогеном группы 1 из-за недостаточных доказательств [20]. Однако в доступной литературе есть сообщения о результатах некоторых исследований, доказывающих значение *O. felinus* в развитии холангиокарциномы и канцерогенном потенциале у лабораторных животных. Недавнее исследование «случай – контроль», проведенное в Западной Сибири, показало, что люди с положительным диагнозом (по данным микроскопии фекальных яиц и (или) иммуноферментного анализа – уровня сывороточного иммуноглобулина М или G) имели значительно более высокий риск развития холангиокарциномы, чем неинфицированные люди [21]. Повышенный риск развития озлокачествления был также обнаружен у пациентов, у которых были диагностированы текущая или перенесенная инвазия *O. felinus* [21].

Кроме того, аллотрансплантируемая клеточная линия ССА (ССА-OF) была создана из ткани ССА, индуцированной у сирийских хомяков инфекцией *O. felinus* и введением диметилнитрозамина [20]. Несколько биомаркеров, относящихся к ССА человека и экспериментальным ССА, связанным с *O. viverrini*, также были экспрессированы в клеточной линии ССА-OF [20]. Кроме того, была выявлена корреляция уровня заболеваемости раком печени и внутрипеченочных желчных протоков с уровнем инфицирования описторхами [21].

Некоторые феномены действия описторхисов на организм человека в настоящее время не имеют объяснения и требуют дальнейшего изучения и детализации. Е.Н. Ильинских обращает внимание на усиление активности эксцизионной ДНК-репарации – системы, которая призвана устранять потенциальные дефекты в молекулах ДНК. Установлен факт наличия в описторхисах микроорганизмов, в том числе сальмонелл, *Helicobacter pylori*, а возможно и вирусов, в том числе вирусов герпеса, которые играют не последнюю роль в онкогенезе и развитии целого ряда заболеваний органов желудочно-кишечного тракта. Активация некоторых герпес-вирусов может быть связана с действием токсинов описторхисов эксцизии провирусов из ДНК [9].

О.С. Федорова и соавт. на основании данных официальной медицинской отчетности провели анализ взаимосвязи заболеваемости описторхозом и злока-

чественными новообразованиями гепатобилиарной системы у жителей Российской Федерации [10]. Как указывают авторы, заболеваемость раком печени и внутрипеченочных желчных протоков на период 2011–2013 гг. составила $4,8 \pm 0,2$ случаев на 100 тыс. населения. Наиболее высокие показатели были зарегистрированы в районах Дальнего Востока, Сибири и Волгоградской области. Результатом исследования стало получение статистически значимых данных о наличии прямой корреляции заболеваемости жителей эндемичных районов описторхозом (инвазия *O. felinus*) и злокачественными новообразованиями гепатопанкреатобилиарной зоны.

В.Г. Бычков, Е.Д. Хадиева, В.П. Зуевский, С.Д. Лазарев, А.П. Барышников, А.В. Симонов в своем исследовании [22] выделяют следующие закономерности канцерогенеза на фоне суперинвазивного описторхоза:

1) суперинвазивный описторхоз является сильным промотером канцерогенеза в эконишах паразита и желудке;

2) развитие холангиокарцином и аденокарцином поджелудочной железе формируется на территории пролифератов собственных стволовых, коммитированных клеток, т. е. вне протоковых систем органов;

3) суперинвазии существенно повышают митогенную активность опухолевых клеток в печени, поджелудочной железе и желудке.

Описторхозная инвазия характеризуется как местными морфологическими изменениями в органах паразитирования, так и общими, системными, патологическими процессами. Т.А. Хабелова и соавт. определяют острый описторхоз как гиперергическую реакцию на антигены паразита [16]. Хронический описторхоз авторы рассматривают как системное заболевание, которое сопровождается поражением органов паразитирования и вовлечением в процесс интактных органов и систем. Авторы отмечают, что иммуносупрессивное, мутагенное действие описторхисов, а также метаплазия эпителия могут в совокупности способствовать развитию холангиогенного рака.

O. felinus может десятками лет паразитировать в желчных протоках печени. В 20–40% случаев паразиты обнаруживаются также и в протоках поджелудочной железы. Результатом присутствия описторхов в панкреатических протоках являются папиллиты, дуктулиты, холангиты, панкреатиты и ряд других воспалительных процессов гепатопанкреатобилиарной зоны. Наличие самих паразитов, обтурация протоков описторхозным детритом ведут к формированию холангиектазов, стриктур желчных и панкреатических протоков. Механизмы разви-

тия этих патологических процессов различны. Так, В.Ю. Райн, В.П. Ионин, Н.А. Колмачевский выделяют четыре основных составляющих повреждающего действия описторхисов [23]. К ним относятся:

- раздражающее действие продуктов жизнедеятельности живых описторхисов и лизиса тел погибших;
- механическая обструкция желчных протоков зрелыми паразитами и в процессе отложения яиц;
- стимуляция литогенеза;
- транслокация бактерий при миграции описторхов из двенадцатиперстной кишки в желчные протоки.

Как отмечают Б.И. Альперович и соавт., развитию желчной гипертензии и нарушению оттока панкреатического сока способствуют хронический пролиферативный холангит, стеноз большого дуоденального сосочка, протяженные стриктуры желчевыводящих путей [24]. При массивной инвазии панкреатический проток может быть обтурирован паразитами и описторхозным детритом, что ведет к развитию воспаления в поджелудочной железе, а также нередко является причиной развития осложнений в послеоперационном периоде при операциях по поводу рака поджелудочной железы [25].

Наличие описторхозной инвазии значительно увеличивает вероятность развития протоковой аденокарциномы поджелудочной железы при наличии тенденции к низкой дифференцировке опухоли [10]. Эти же авторы отмечают, что установлена корреляция между ассоциацией описторхов и формированием очагов панкреатической интраэпителиальной неоплазии. Развитие протоковой карциномы поджелудочной железы обусловлено прогрессированием этих процессов. Интересен тот факт, что в случае развития высокодифференцированной неоплазии на фоне описторхозной инвазии продолжительность жизни пациентов в среднем на 2 мес дольше, чем без описторхов. Но поскольку при наличии описторхоза чаще развиваются низкодифференцированные формы злокачественного поражения, то и прогноз менее благоприятный.

Согласно публикации Н.А. Бражниковой и М.В. Толкаевой, описторхоз является предраковым состоянием, что подтверждается целым рядом клинических, патоморфологических и эпидемиологических исследований [25]. Статистически доказано, что в гиперэндемичных районах частота встречаемости рака печени в 2–3 раза выше средних показателей, поджелудочной железы – в 2 раза, внепеченочных желчных протоков – в 13 раз. Актуальность проблемы более раннего выявления и хирургического лечения рака печени и поджелудочной железы на фоне хронической описторхозной инвазии обуслов-

лена как высокой частотой встречаемости, так и особенностями клинического течения этой патологии – длительным бессимптомным периодом. Ранние проявления злокачественного процесса протекают под маской обострения хронического описторхозного гепатохолестита, панкреатита, инфекционного гепатита. Пациенты поступают для хирургического лечения уже при наличии осложнений, в том числе желтухи давностью более 3 нед.

При уточнении анамнеза при этом в некоторых случаях можно выявить изменения характера болей еще до клинического появления желтухи, а именно усиление интенсивности болей в правом подреберье и эпигастрии, их постоянный характер, особенно в ночное время, появление выраженных диспептических расстройств, снижение аппетита, потеря веса без определенных причин, метеоризм, неустойчивый стул. При раке поджелудочной железы чаще выявляются слабость, прогрессивное похудание, рвота, которая у части больных связана с нарушением эвакуации пищи из желудка в результате сдавления опухолью или инвазией в стенку двенадцатиперстной кишки. Изменяется также характер желтухи, что определяется этиопатогенетическими факторами.

Синдром желтухи становится стойким с тенденцией к нарастанию интенсивности, возможно развитие холангита, что сопровождается гипертермией и ознобами, изнуряющим зудом. Все это сопровождается апатией, адинамией на фоне отсутствия эффекта от терапии. Длительное бессимптомное течение заболевания является одной из самых важных причин поздней госпитализации пациентов и, как следствие, неудовлетворительных результатов хирургического лечения. Наличие описторхозной инвазии маскирует клинику злокачественного процесса, что существенно затрудняет своевременную диагностику и проведение радикального хирургического вмешательства. По данным этих же авторов, лишь 10,6% операций были радикальными. В 57,7% были выполнены паллиативные вмешательства, в 13% – эксплоративные операции, а в 19% случаев от хирургического лечения вообще пришлось отказаться в связи с распространенностью патологического процесса.

О.В. Решетников, Т.Г. Опенко, С.А. Курилович приводят данные регистра рака поджелудочной железы, который является одним из наиболее фатальных видов рака. Авторы отмечают, что заболеваемость и смертность при этой форме злокачественного новообразования практически равны. В последние годы отмечена тенденция к росту заболеваемости, что приводит, соответственно, и к увеличению показателей смертности в некоторых странах Европы, Балтии, Японии, США [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Все вышеперечисленное еще раз доказывает необходимость и важность ранней диагностики и профилактики описторхозного поражения, а также проведение дегельминтизации и диспансеризации пациентов с целью более раннего выявления описторхоза и его осложнений, в том числе злокачественного перерождения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Моисеенко В.Е., Павловский А.В., Гранов Д.А., Карданова И.Г., Кочорова Л.В., Додонова И.В. Показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями поджелудочной железы в Российской Федерации: ретроспективное когортное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2021;28(3):97–111. DOI: 10.25207/1608-6228-2021-28-3-97-111.
- Mizrahi J.D., Surana R., Valle J.W., Shroff R.T. Pancreatic cancer. *Lancet*. 2020;395(10242):2008–2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30974-0.
- Pozio E., Morales M.A.G. Clonorchiasis and Opisthorchiasis. In: Bruschi F., editor. *Helminth Infections and their Impact on Global Public Health* [Internet]. Cham: Springer International Publishing, 2022:221–256. DOI: 10.1007/978-3-031-00303-5_7.
- Saijuntha W., Sithithaworn P., Petney T.N., Andrews R.H. Foodborne zoonotic parasites of the family Opisthorchiidae. *Research in Veterinary Science*. 2021;135:404–411. DOI: 10.1016/j.rvsc.2020.10.024.
- Пальцев А.И. Хронический описторхоз с позиций системного подхода. Клиника, диагностика, патоморфоз, лечение. *Русский медицинский журнал*. 2005;2:96–101.
- Калужин В.В., Кулаков Ю.А. Соотношения вегетативных, эмоциональных и соматических нарушений при хроническом описторхозе. *Клиническая медицина*. 1996;74(6):27–29.
- Лобода В.Н. Описторхоз. Значимость знаний о паразитарных заболеваниях в хирургии. *Научный альманах*. 2023;102(4-2):71–75.
- Тер-Багдасарян Л.В. Актуальные биогельминтозы: описторхоз: учебно-методическое пособие. Челябинск: Издательский центр «Титул», 2023:74.
- Ильинских Е.Н. Актуальные вопросы изучения проблемы описторхоза в Сибири. *Бюллетень сибирской медицины*. 2002;1(1):63–69. DOI: 10.20538/1682-0363-2002-1-63-70.
- Федорова О.С., Ковширина Ю.В., Ковширина А.Е., Федотова М.М., Деев И.А., Петровский Ф.И. и др. Анализ заболеваемости инвазией *Opisthorchis felinus* и злокачественными новообразованиями гепатобилиарной системы в Российской Федерации. *Бюллетень сибирской медицины*. 2016;15(5):147–158. DOI: 10.20538/1682-0363-2016-5-147-158.
- IARC. Biological agents. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2012;100B:1–475. URL: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100B/index.php> (Accessed May 12, 2015).
- Banales J.M., Marin J.J.G., Lamarca A., Rodrigues P.M., Khan S.A., Roberts L.R. et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2020;17(9):557–588. DOI: 10.1038/s41575-020-0310-z.
- Prachayakul V., Chaisayan S., Aswakul P., Deesomsak M. Clinical characteristics and treatment outcomes of patients with unresectable cholangiocarcinoma in Thailand: are there differences dependent on stent type? *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2013;14(1):529–532. DOI: 10.7314/apjcp.2013.14.1.529.
- Loilome W., Dokduang H., Suksawat M., Padthaisong S. Therapeutic challenges at the preclinical level for targeted drug development for Opisthorchis viverrini-associated cholangiocarcinoma. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2021;30(9):985–1006. DOI: 10.1080/13543784.2021.1955102.
- Решетников О.В., Опенко Т.Г., Курилович С.А. Рак поджелудочной железы (данные регистра в Новосибирске, факторы риска, возможности профилактики). *Вопросы онкологии*. 2016;62(3):433–439.
- Хабелова Т.А., Валишин Д.А., Кутуев О.И. Осложненные формы хронического описторхоза. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2023;12(2):113–119. DOI: 10.33029/2305-3496-2023-12-2-113-119.
- Максимова Г.А., Жукова Н.А., Кашина Е.В., Львова М.Н., Катохин А.В., Толстикова Т.Г. и др. Экспериментальная модель описторхоза на хомяках (*Mesocricetus auratus*). *Бюллетень сибирской медицины*. 2012;11(6):59–63. DOI: 10.20538/1682-0363-2012-6-59-63.
- Lvova M.N., Tangkawattana S., Balthaisong S., Katokhin A.V., Mordvinov V.A., Sripa B. Comparative histopathology of *Opisthorchis felinus* and *Opisthorchis viverrini* in a hamster model: an implication of high pathogenicity of the European liver fluke. *Parasitology International*. 2012;61(1):167–172. DOI: 10.1016/j.parint.2011.08.005.
- Байкова О.А., Николаева Н.Н., Грищенко Е.Г., Николаева Л.В. Холангиокарцинома, ассоциированная с хроническим описторхозом и клонорхозом. *Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке*. 2018;20(4):27–32. DOI: 10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-4-27-32.
- Pakharukova M.Y., Correia da Costa J.M., Mordvinov V.A. The liver fluke *Opisthorchis felinus* as a group III or group I carcinogen. *Open*. 2019;2(23). DOI: 10.1051/open/2019016.
- Федорова М.Г., Комарова Е.В., Цыплихин Н.О. Некоторые особенности патогенеза и патоморфологии органов при различных заболеваниях, ассоциированных с острым и хроническим описторхозом (обзор литературы). *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. 2022;(1):179–92. DOI: 10.21685/2072-3032-2022-1-1.
- Бычков В.Г., Хадиева Е.Д., Зуевский В.П., Лазарев С.Д., Барышников А.П., Симонов А.В. и др. Закономерности канцерогенеза на фоне суперинвазионного описторхоза. *Тюменский медицинский журнал*. 2015;17(3):11–13.
- Райн В.Ю., Ионин В.П., Колмачевский Н.А. Опыт панкреатодуоденальных резекций с сохранением привратника в Ханты-Мансийском автономном округе. *Научный медицинский вестник Югры*. 2019;(4):38–44. DOI: 10.25017/2306-1367-2019-22-4-38-44.

24. Альперович Б.И., Курьско Ж.А. Лечение хронических описторхозных панкреатитов. *Бюллетень сибирской медицины*. 2003;2(1):62–66. DOI: 10.20538/1682-0363-2003-1-62-66.
25. Бражникова Н.А., Толкаева М.В. Рак печени, желчных путей и поджелудочной железы при хроническом описторхозе. *Бюллетень сибирской медицины*. 2002;1(2):71–77. DOI: 10.20538/1682-0363-2002-2-71-77.

Информация об авторах

Иванов Владимир Владимирович – канд. биол. наук, доцент, рук. центра доклинических исследований, СибГМУ, г. Томск, ivanovvv1953@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3326-729X>

Комкова Татьяна Борисовна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой хирургических болезней с курсом травматологии и ортопедии, СибГМУ, г. Томск, tatyana.bkomkova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1622-2356>

Лызко Илья Анатольевич – канд. мед. наук, доцент кафедры хирургических болезней с курсом травматологии и ортопедии, СибГМУ, г. Томск, ilya50@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0000-0151-8029>

Перина Екатерина Александровна – мл. науч. сотрудник, центр доклинических исследований, СибГМУ, г. Томск, catherineperina@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4273-8228>

Попов Игорь Алексеевич – канд. физ.-мат. наук, зав. лабораторией молекулярной медицинской диагностики, МФТИ, г. Долгопрудный, <https://orcid.org/0000-0002-5904-2470>

Удут Елена Владимировна – д-р мед. наук, профессор РАН, зав. центральной научно-исследовательской лабораторией (ЦНИЛ), СибГМУ, г. Томск, udut.ev@ssmu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6104-4782>

Хмелевская Екатерина Сергеевна – канд. мед. наук, науч. сотрудник, центр биологических исследований и биоинженерии, ЦНИЛ, СибГМУ, г. Томск, catherineperina@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1776-4149>

(✉) **Лызко Илья Анатольевич**, ilya50@yandex.ru

Поступила в редакцию 31.10.2024;
одобрена после рецензирования 06.11.2024;
принята к публикации 28.11.2024

УДК 616.13-007.64:616.13-004.6]-03
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-180-192>

Эпидемиологическая основа коморбидности аневризмы аорты и атеросклероза сосудов

Кучер А.Н., Королёва Ю.А., Назаренко М.С.

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

РЕЗЮМЕ

Аневризма аорты и атеросклероз сосудов характеризуются высокой клинической гетерогенностью. Неоднозначность в оценках коморбидности данных заболеваний может быть связана с их полиэтиологичностью и наличием не только общих, но и специфических факторов риска, сложным патогенезом данных заболеваний.

Цель настоящего обзора заключается в обобщении информации о распространенности и факторах риска аневризмы аорты и атеросклероза сосудов с точки зрения объяснения возможных механизмов формирования коморбидности данных патологий. При проведении поиска научных публикаций в отечественной (Научная электронная библиотека – eLIBRARY.RU) и зарубежной (PubMed) электронных библиотеках в качестве приоритетных рассматривались работы, опубликованные за последние 10 лет.

Аневризма аорты и атеросклероз сосудов имеют возраст-зависимый характер распространения. С одной стороны, высокая распространенность атеросклероза сосудов по сравнению с аневризмой аорты и примерно равные возрастные границы манифестации данных патологий связаны с их коморбидностью. С другой стороны, данные заболевания характеризуются некоторой общностью факторов риска, но с разным их вкладом в развитие атеросклероза сосудов и аневризмы аорты разной локализации. Сахарный диабет 2-го типа и показатели липидного обмена относятся к категории факторов с разнонаправленным влиянием на риск развития данных патологий. Для понимания причин противоречивых оценок коморбидности аневризмы аорты и атеросклероза сосудов с точки зрения эпидемиологии важен комплексный подход к характеристике пациентов с детальным анализом факторов риска, регистрируемых в анализируемых выборках.

Ключевые слова: аневризма аорты, атеросклероз сосудов, коморбидность, факторы риска

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

Источник финансирования. Работа выполнена при финансировании Госзадания Министерства науки и высшего образования (№ 122020300041-7).

Для цитирования: Кучер А.Н., Королёва Ю.А., Назаренко М.С. Эпидемиологическая основа коморбидности аневризмы аорты и атеросклероза сосудов. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(1):180–192. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-180-192>.

Epidemiologic basis for the comorbidity of aortic aneurysm and atherosclerosis

Kucher A.N., Koroleva Yu.A., Nazarenko M.S.

*Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences
10, Embankment Ushaiki Str., Tomsk, 634050, Russian Federation*

ABSTRACT

Aortic aneurysm and atherosclerosis are characterized by high clinical heterogeneity. The uncertainty in their comorbidity evaluations may be related to polyetiology of these diseases and the presence of not only common but also specific risk factors, as well as the complex pathogenesis of these conditions.

The aim of this review is to summarize information on the prevalence and risk factors of aortic aneurysm and atherosclerosis, explaining the possible mechanisms underlying the comorbidity of these pathologies. We conducted a search for scientific publications in Russian (eLIBRARY.RU) and international (PubMed) electronic libraries, prioritizing works published in the last 10 years.

Aortic aneurysm and atherosclerosis exhibit an age-dependent pattern of prevalence. The high prevalence of atherosclerosis compared to aortic aneurysm, along with the approximately similar age ranges for the manifestation of these pathologies, is related to their comorbidity. Conversely, these diseases share some common risk factors, albeit with varying contributions to atherosclerosis and aortic aneurysm of different localizations. Type 2 diabetes mellitus and lipid metabolism profiles are examples of risk factors with multidirectional influences. To understand the reasons for the discordant estimates of comorbidity between aortic aneurysm and atherosclerosis from an epidemiological perspective, a comprehensive approach to patient characterization, including a detailed analysis of risk factors recorded in the analyzed groups, is essential.

Keywords: aortic aneurysm, atherosclerosis, comorbidity, risk factors

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The work was supported by the State assignment No. 122020300041-7 of the Russian Ministry of Science and Higher Education.

For citation: Kucher A.N., Koroleva Yu.A., Nazarenko M.S. Epidemiologic basis for the comorbidity of aortic aneurysm and atherosclerosis. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(1):180–192. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-180-192>.

ВВЕДЕНИЕ

Аневризма аорты (АА) и атеросклероз (АС) – две патологии сосудов, характеризующиеся полиэтиологичностью и клинической гетерогенностью. Выделяют аневризмы торакального (ТАА), абдоминального (ААА) отделов и смешанного типа, при котором патологический процесс затрагивает оба отдела аорты [1, 2]. ТАА может развиваться в корне, восходящем и нисходящем отделах аорты, а также в нескольких отделах одновременно. Атеросклероз также может поражать различные артерии, и, как правило, патологический процесс у одного пациента затрагивает несколько артериальных бассейнов [3–6]. Аневризма аорты и атеросклероз длительное время протекают бессимптомно, но являются жизнеугрожающими со-

стояниями и могут приводить к инвалидизирующим осложнениям, составляя существенный груз для общества и системы здравоохранения [7–11].

Для АА и АС характерен ряд общих факторов риска и некоторая схожесть при развитии патологического процесса, сопровождающегося нарушением структуры стенок кровеносных сосудов [1, 2, 12–18]. В то же время высказывают разные, часто диаметрально противоположные, оценки сочетаемости АА и АС, причем вне зависимости от локализации патологических изменений аорты. В одних исследованиях АС рассматривают в качестве значимого фактора риска развития АА [19, 20], в других его вклад в риск АА оценивают как незначительный [21], в третьих – рассматривают в качестве условия, замедляющего скорость роста АА [22] и даже в качестве

протективного для такого осложнения АА, как расслоение [23]. Часто делают заключение о защитной роли аневризмы аорты в отношении риска развития атеросклеротического поражения сосудов [24–28]. Высказывались суждения о взаимовлиянии АС и АА друг на друга [29]. Есть также публикации, в которых не выявлено никаких зависимостей между данными патологиями [30].

Неоднозначность в оценках коморбидности АС и АА может быть связана с их полиэтиологичностью и наличием не только общих, но и специфичных факторов риска, сложным патогенезом данных заболеваний [1, 2, 31, 32]. В целом, несмотря на то что проблемой коморбидности АА и АС занимались на протяжении нескольких десятилетий [24, 30, 33], многие вопросы остаются до конца не решенными. Понимание взаимоотношений между АА и АС представляет интерес для уточнения патогенеза данных заболеваний, механизмов формирования коморбидности (прямой или обратной), клинической гетерогенности отдельных патологических состояний, что важно для разработки критериев выявления групп риска, определения условий неблагоприятного течения болезни и оптимизации тактики ведения пациентов в зависимости от наличия у них изолированной или сочетанной патологии [23, 26]. Для этой цели информативными являются данные эпидемиологических и клинических исследований, посвященных анализу факторов риска АА и АС и оценке их коморбидности, а также представления об особенностях патогенеза данных заболеваний на клеточном и молекулярном уровнях.

Цель настоящего обзора заключается в обобщении информации о распространенности и факторах риска АА и АС с точки зрения объяснения возможных механизмов формирования коморбидности данных патологий. Источником информации послужили отечественная (Научная электронная библиотека – eLIBRARY.RU) и зарубежная (PubMed) электронные библиотеки. При проведении поиска научных публикаций в качестве приоритетных рассматривались работы 2013–2024 гг., но в ряде случаев привлекались более ранние исследования, важные для понимания развития представлений по коморбидности АА и АС.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АНЕВРИЗМЫ АОРТЫ И АТЕРОСКЛЕРОЗА СОСУДОВ

АА и АС различаются по распространенности. По данным метаанализа популяционных исследований, в среднем частота выявления ТАА в мире составляет 5,3 на 100 тыс. человек в год, а распространенность – 0,16% [10]. При ТАА наиболее часто регистрируют

аневризму корня аорты, восходящей аорты или обоих этих сегментов, реже – аневризму нисходящей аорты, дуги аорты и смешанные формы [1, 10, 34]. При обследовании 844 пациентов с ТАА изолированные аневризмы восходящего отдела выявлены у 74,4%, изолированные аневризмы нисходящего отдела – у 15,4% и комбинированные аневризмы восходящего и нисходящего отделов – у 10,2% [34]. Несколько иные оценки по локализации АА в грудном отделе приводятся в других исследованиях. S. Ito и соавт. [35] указали, что на долю АА в восходящем отделе аорты приходится 15%, в дуге аорты – 60%, в нисходящем отделе грудной аорты – 25% случаев. В исследовании L.K. Bickerstaff и соавт. [36] аналогичные показатели были равны 51,3%, 11,1% и 37,5% соответственно. Приведенные данные указывают на клиническую гетерогенность изучаемых выборок пациентов с ТАА. По данным метаанализа, аневризмы восходящего отдела, дуги и нисходящего отдела регистрируются у 45,5, 21,3 и 34,6% пациентов с ТАА соответственно [10]. В то же время авторы процитированной публикации [10] указывали на отсутствие хорошо спланированных популяционных исследований по оценке распространенности ТАА и необходимости продолжения эпидемиологических исследований в дальнейшем.

Пациенты с ТАА имеют умеренно повышенную частоту ААА и церебральных аневризм [1, 36]. Например, у 15% пациентов с ТАА ненаследственной (исключены больные с синдромом Марфана и другими моногенными нарушениями соединительной ткани) и невоспалительной этиологии были выявлены аневризмы другой локализации (брюшной аорты, брахиоцефальных артерий и пр.) [37]. В другом исследовании у 25% пациентов с ТАА регистрировали ААА [36]. Однако среди пациентов с ААА у 15,2% мужчин и 30,7% женщин (в среднем у каждого пятого пациента) выявляют синхронную или метахронную ТАА [38].

Частота выявления ААА в возрастной когорте 64–83 года в разных популяциях варьирует от 1,4 до 8% [39–41], но регионы мира различаются по распространенности ААА, причем распространенность в развитых странах выше, чем в развивающихся [42]. Минимальные оценки распространенности ААА на 100 тыс. населения регистрировали в Центральной Азии (в 1990 г. – 105,92; 2005 г. – 114,7; 2010 г. – 113,43 случаев), максимальные – в Австралии (382,65; 318,83 и 310,27 в указанные годы соответственно) [42]. Несмотря на снижение глобальной распространенности ААА в период с 1990 по 2010 г., в некоторых регионах отмечался рост распространенности ААА (в Океании, тропической Ла-

тинской Америке, Азиатско-Тихоокеанском регионе с высоким уровнем дохода, южной части Африки к югу от Сахары, Центральной Азии, Южной Азии, Западной Азии и Центральной Азии) [42]. Временная динамика по распространенности отмечалась также и для ТАА [36].

Для абдоминальной аорты также характерны различия по частоте развития аневризмы в различных отделах: наиболее часто поражается инфраренальный сегмент [35, 43]. По данным S. Ito и соавт., до 96% ААА локализованы в инфраренальном, 2 – юкстраренальном и 1% – в супраренальном отделах брюшной аорты [35]. Данных о распространенности ААА в России в настоящее время нет, что объясняют длительным бессимптомным течением данной патологии, а также отсутствием обязательного скрининга и популяционных исследований для выявления этой патологии [44].

Атеросклероз в отличие от АА более широко распространен в различных популяциях, но оценки встречаемости этой патологии также варьируют в разных исследованиях, что может быть связано с различными подходами к диагностике АС. Одним из подходов к оценке распространенности АС является анализ встречаемости заболеваний сердечно-сосудистой системы атеросклеротического генеза. К их числу относят ишемическую болезнь сердца (ИБС), атеротромботический ишемический инсульт, транзиторные ишемические атаки, периферический атеросклероз с атеросклеротическими бляшками, стенозирующими просвет сосуда более 50% [45], ранее перенесенный острый инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, коронарную реваскуляризацию и другие процедуры реваскуляризации артерий, а также аневризму аорты [44]. В последние годы оценки распространенности атеросклероза в популяциях (в том числе и субклинических форм) проводят на основании гистологического анализа и данных инструментального обследования артерий [3, 6, 46].

В одномоментном популяционном исследовании (май 2018 – март 2020 г.), проведенном в пяти городах Владимирской области (включены 1 350 мужчин и женщин в возрасте 30–69 лет), заболевания сердечно-сосудистой системы, связанные с атеросклерозом, выявлены у 17% индивидов [47]. В КНР при проведении популяционного проспективного когортного исследования (более 3 тыс. человек в возрасте 50–75 лет, 53,5% – женщины) атеросклеротические бляшки как минимум в одном сосудистом бассейне выявлены у 93,6% обследованных. Бляшки более чем в одном кровеносном сосуде наблюдались у 82,8%, а наличие бляшек в нескольких (в четырех и более) сосудистых территориях – у 46,8%. Наиболее

часто атеросклеротические бляшки локализовались в аорте – в 79,6% [6]. На основании обследования случайной выборки населения среднего возраста (более 25 тыс. человек без ИБС, 50,6% – женщины) с помощью компьютерной томографической ангиографии АС был выявлен у 42,1% индивидов [46].

Субклинический атеросклероз, по оценкам разных исследователей, регистрируют в различных возрастных группах с частотой от 36 до 63% [48]. У пациентов без клинически выраженной ИБС, обследованных в рамках Фрамингемского исследования сердца (всего – 318 человек, возраст 36–78 лет, средний возраст 60 лет; 51% – женщины) по результатам обследования с применением магнитно-резонансной томографии (МРТ) признаки атеросклероза отмечены у 38% женщин и 41% мужчин [3]. У умерших от внешних причин корейских женщин в 95,6% случаев наблюдали атеросклероз различной степени тяжести в одном или нескольких сегментах сосудов (число проанализированных образцов – 90, анализировали по семь сегментов аорты). Наиболее часто АС регистрировали в дистальном инфраренальном, проксимальном грудном и проксимальном восходящем сегментах аорты [4]. При этом и для мужчин, и для женщин во всех возрастных когортах атеросклеротическое поражение брюшной аорты регистрируют чаще, чем грудной аорты, особенно ее восходящего отдела [3]. Приведенные данные свидетельствуют о том, что атеросклероз-ассоциированные заболевания (и ИБС, в частности) не всегда выявляют у пациентов с атеросклеротическим поражением сосудов.

Таким образом, оценки распространенности АС и АА различаются, но для обеих патологий характерна неравнозначность поражения различных артериальных бассейнов, гетерогенность оценок распространенности в разных популяциях и возрастных когортах. В качестве причин такой гетерогенности распространенности данных патологий могут выступать межпопуляционные (географические) различия в структуре подверженности к АА и АС различных регионов аорты, различия по значимости факторов риска, особенности формирования выборок, методы диагностики, а также временная динамика распространенности (так как исследования выполнялись в различные годы).

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ АНЕВРИЗМЫ АОРТЫ И АТЕРОСКЛЕРОЗА СОСУДОВ

Несмотря на различия в распространенности, для АС и АА известен ряд общих факторов риска (таблица). К числу таких факторов относят: пожилой возраст, курение, мужской пол, а также артериальную гипертензию, гиперлипидемию, травмирование

стенки сосудов, воспалительный процесс [1, 49, 50]. В риск развития и атеросклероза сосудов, и аневризмы аорты вносят вклад также генетические факторы, представленные как моногенным, так и полигенным компонентами [1, 31, 51–57]. В целом среди факторов риска можно выделить немодифицируемые (генетические факторы, пороки развития, пол, возраст,

этническая принадлежность) и модифицируемые. В то же время относительная значимость общих как модифицируемых, так и не модифицируемых факторов может различаться для АС и АА, патологических состояний сосудов различной локализации и у представителей разных полов [1, 31, 34] (см. таблицу).

Таблица

Общие и специфичные факторы риска развития атеросклероза и аневризмы аорты различной локализации*	
Фактор риска	Значимость для АА и АС
Возраст	АА и АС – возраст-зависимые патологии. В случае АА возраст постановки диагноза возрастает в ряду: наследственные – семейные – спорадические. Для женщин характерен более поздний возраст развития АА и АС
Пол	Повышен риск развития у мужчин
Генетические	В 20–30% случаев выявляют патогенные варианты в генах, приводящих к синдромам (Марфана, Лойса – Дитца, Элерса – Данлоса и др.), менделевским формам ТАА (<i>ACTA2</i> , <i>MYH11</i> , <i>PRKG1</i> , <i>MYLK</i> и др.); чаще регистрируются при аневризме корня и восходящего отдела аорты, реже – при аневризме нисходящего отдела аорты. Патогенные варианты в некоторых генах, приводящих к развитию ТАА, могут выявляться при ААА. Для АС риск увеличивается в случае моногенных форм гиперхолестеринемии (патогенные варианты в генах <i>LDLR</i> , <i>APOB</i> , <i>PCSK9</i> , <i>LDLRAP1</i> и др.). Для АС и АА также характерен полигенный компонент предрасположенности. Семейная отягощенность увеличивает риск развития АА и АС
Пороки развития	Пороки развития (двустворчатый аортальный клапан, коарктация аорты, сложные врожденные пороки сердца) являются причиной развития ТАА, в ряде случаев пороки генетически детерминированы
Этническая принадлежность	Вносит существенный вклад в риск развития ААА (больше риск развития патологии у европеоидов), но меньшее значима для развития АС
Артериальная гипертензия	Характерна и для АС, и для АА; реже встречается при спорадических аневризмах корня и восходящей аорты по сравнению с нисходящей аортой
Гиперлипидемия	Более значима для АС и ААА, ассоциирована также с ТАА нисходящей аорты
Сахарный диабет, тип 2	Не характерен для АА и выступает в качестве протективного фактора; иногда рассматривается в качестве фактора риска ААА, а также ТАА нисходящего отдела аорты. Для АС является значимым фактором риска
Ожирение	Характерно для ААА и АС, но не для ТАА
Воспалительные заболевания	Гигантоклеточный артериит, артериит Такаясу, болезнь Бехчета, саркоидоз и другие повышают риск развития ТАА, но данные заболевания редко регистрируют при ААА. Воспалительный компонент значим в развитии АС
Инфекционные заболевания	Бактериальные, грибковые инфекции, сифилис повышают риск развития ТАА. На патогенез АС влияют вирусные и бактериальные инфекции
Травматическое повреждение аорты	Регистрируют при АА и АС
Атеросклероз	Атеросклероз различной локализации регистрируют чаще при ААА, чем при ТАА. У лиц с ТАА описан АС с нетипичной клинической картиной

* составлено по [1, 3, 33, 43, 46, 50, 58–65].

Среди немодифицируемых факторов риска АА и АС особый интерес представляют генетические. На долю моногенных форм приходится 20–30% всех случаев ТАА, еще в 20% выявляют наследственную отягощенность без установленной генетической причины [1, 66, 67]. Патогенные варианты в генах синдромальных и моногенных форм ТАА чаще регистрируют при аневризме корня аорты и восходящего отдела аорты, реже – при аневризме нисходящего отдела аорты [1, 68].

В некоторых исследованиях показана меньшая значимость семейной отягощенности в отношении риска развития ТАА. Например, по данным О. Leone и соавт. [69], при ТАА восходящего отдела семейная отягощенность была невысока, составляла около 6%, у 3,9% пациентов с дегенеративным гистотипом ТАА были зарегистрированы синдромы, ассоциированные с ТАА (Тернера – в 0,5% случаях, Марфана – в 2,9%, Лойса – Дитца – в 0,5%), и у более 30% выявлен бicuspidальный (двустворчатый) аортальный

клапан (ДАК), для которого также характерен значимый генетический компонент [1, 30, 70]. Связь генетически обусловленных ТАА с определенными их гистотипами наблюдали и другие исследователи [71].

ДАК рассматривается в качестве самостоятельного фактора риска развития ТАА [1]. В некоторых популяциях данную патологию регистрируют среди пациентов с ТАА в 30% и более случаев [69, 71–73]. ДАК также выявляют в выборках пациентов без ТАА, проходящих диагностические исследования (например, компьютерную томографию) по той или иной причине, причем с частотой, сопоставимой с таковой у пациентов с ТАА [73]. Такие выборки потенциально могут привлекаться в качестве контрольных групп, в том числе и при исследовании коморбидности АА и АС. Для ДАК также характерна генетическая детерминация, причем моногенный компонент ДАК частично перекрывается с таковым при ТАА [1, 30, 70].

Для ААА генетические факторы риска не рассматриваются в качестве ведущих, но у пациентов с такой патологией иногда регистрируют патогенные варианты, характерные для ТАА [10, 74]. Кроме того, при ААА отмечается семейная отягощенность [58, 75, 76]. Показано, что шанс развития ААА существенно возрастает при семейной отягощенности (отношение шансов (OR) = 1,9; 95%CI: 1,9–2,2; $p < 0,0001$) [75]. По данным N. Sakalihan и соавт. [58], семейная отягощенность (с учетом данных ультразвукового скрининга) зарегистрирована у 13% пациентов с ААА, а самая высокая (25%) распространенность данной патологии выявлена у братьев. В другом исследовании отягощенный анамнез имели более чем 20% пациентов с ААА [76].

В структуре генетической компоненты предрасположенности к ТАА и ААА также известен полигенный компонент [77]. По данным A. Gyftopoulos и соавт. [57], со спорадической ААА специфически связаны гены, ассоциированные с атеросклерозом, липидным обменом и развитием опухолей, тогда как с ААА и ТАА восходящего отдела – гены, контролирующие структуру (ремоделирование) внеклеточного матрикса, функцию фактора роста опухоли β . Гены сократительных элементов однозначно предрасполагают к ТАА восходящей аорты. Иными словами, для ААА и ТАА известны как общие (но с разной значимостью для риска развития АА), так и специфические (причем их большинство) генетические факторы [57, 77].

В развитии атеросклеротического процесса ведущая роль принадлежит дислипидемии, а в структуре риска как гиперхолестеринемии, так и АС (как и в случае АА) также представлены полигенный и мо-

ногенный компоненты [52, 56, 77]. Семейные формы гиперхолестеринемии, являющейся фактором риска развития АС, в разных популяциях регистрируют с частотой 1 на 200–500 человек [51, 78]. В то же время распространенность семейных гиперхолестеринемий у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями, ассоциированными с АС, в 10–20 раз выше, чем в популяциях [78]. В некоторых регионах наследственная отягощенность по заболеваниям, связанным с атеросклерозом, достигает 30% [47]. Причем пациенты с атеросклероз-ассоциированными патологиями в большинстве случаев имеют одновременно четыре и более хронических заболевания [79]. Несмотря на наличие моногенного компонента в детерминации и АС, и АА, спектр причинных генов для данных заболеваний специфичен [61].

Атеросклероз и аневризма – возраст-зависимые заболевания, но возрастной диапазон манифестации данных патологий широк. Более молодой возраст манифестации ТАА характерен для наследственных и семейных форм, более пожилой возраст – для спорадических АА [1, 68, 76, 80]. В то же время даже генетически обусловленные ТАА манифестируют у пациентов в возрасте 17–89 лет [68], что свидетельствует в пользу наличия дополнительных факторов, способствующих клиническому проявлению патогенных вариантов моногенных и синдромальных генов ТАА.

Распространенность ААА также увеличивается с возрастом: у мужчин в возрасте 65–74 лет заболеваемость ААА составила 55 случаев на 100 тыс. чел, в возрасте 75–84 лет – 112 случаев, в возрасте 85 лет и старше – 298 случаев [59]. Оценки распространенности ААА (на 100 тыс. человек) варьировали в 1990 г. от 8,43 случаев ААА среди лиц в возрастной группе 40–44 года до 2422,53 в возрастной группе 75–79 лет. В 2010 г. показатели в соответствующих группах были равны 7,88 и 2274,82 [42]. Для семейных случаев ААА возраст постановки диагноза меньше, чем в случае спорадических форм (67,8 и 70,2 соответственно). В возрасте до 65 лет диагноз был поставлен у 38,8% пациентов с семейной формой и 28,8% со спорадической формой ААА [76].

Возраст постановки диагноза атеросклеротического поражения артерий также варьирует в широких пределах. Как и в случае моногенных форм АА, при наследственных гиперхолестеринемиях признаки нарушения липидного обмена и, соответственно, атеросклероз диагностируются в молодом возрасте (и даже у детей) [81]. Кроме того, благодаря использованию современных методов диагностики, установлено, что в популяции начальные признаки атеросклероза регистрируются уже в молодом возрасте

[65], но в целом распространенность АС увеличивается с возрастом [3].

Частота встречаемости АА (ТАА и ААА) и АС различается между полами [30, 42, 46, 69, 71, 76]. Согласно М.Н.С. Pham и соавт., при общей распространенности АА среди участников Копенгагенского популяционного исследования (Copenhagen General Population Study) в 2,1%, у мужчин данная патология регистрировалась с частотой 4,0%, у женщин – 0,7% [82]. ААА у мужчин регистрируется с частотой 4,1–14,2%, у женщин – 0,35–6,2% [49]. Среди пациентов с ТАА на долю мужчин в некоторых исследованиях приходится 70% и более [34, 69, 71, 83]. Возраст манифестации АС у женщин также выше, чем у мужчин (в среднем в некоторых популяциях смещен на 10 лет) [46]. В то же время в более ранних сообщениях не показано различий по заболеваемости ТАА между полами, но различия регистрировали по среднему возрасту мужчин и женщин (возраст пациентов – 47–93 лет, в среднем для мужчин – 65 лет и для женщин – 77 лет) [36].

Следует отметить, что сочетаемость различных факторов риска у пациентов с АА может варьировать в разных возрастных когортах, в разных географических регионах, может различаться между полами, в группах с семейными и изолированными формами АА, с наличием или отсутствием у пациентов синдромальных или моногенных форм АА, а также даже для АА различной локализации. Например, по сравнению с изолированной ТАА восходящего отдела, ТАА нисходящего отдела и смешанного типа чаще регистрируют у мужчин, у лиц более пожилого возраста, которые чаще курят, страдают гипертонией, сахарным диабетом 2-го типа (СД2) и ААА [34].

Анализ опубликованных данных показал сильную положительную корреляцию между АА восходящего отдела аорты и генетическими причинами, и отрицательную – с дислипидемиями, атеросклерозом и диабетом, тогда как для АА нисходящего отдела три последних патологии, а также гипертония являются факторами риска [60]. Согласно авторам процитированной публикации, приведенные в обзоре данные подтверждают гипотезу о том, что АА восходящего отдела грудной аорты является генетически опосредованной, а нисходящего отдела – преимущественно приобретенной патологией [60]. Выборки пациентов с синдромальными формами ТАА и без них различаются по частоте регистрации таких факторов риска, как артериальная гипертония, гиперхолестеринемия, сахарный диабет [69]. У пациентов с расслоением аорты при наличии патогенных вариантов в генах менделевских форм ТАА реже регистрируют гипертонию и курение [68]. Даже при высокой наследу-

мости (47–89%) частота выявления ДАК у мужчин выше, чем у женщин (9,2 против 3,5% соответственно) [84]. В исследовании S. Ito и соавт. такие факторы риска, как атеросклероз (толщина «интимы – медиа» сонных артерий), курение, гипертония и СД2, были менее значимы для семейных форм ААА по сравнению со спорадическими формами [35]. У пациентов из Азии чаще регистрировали аортит, тогда как в западных странах воспалительная ААА обычно ассоциировалась с атеросклерозом [85]. При этом этническая принадлежность более значима как фактор риска развития ААА (выше риск развития патологии у европеоидов), чем для развития АС [31].

Отмечают также специфичность значимости различных факторов риска для ТАА и ААА. ИБС, хроническая обструктивная болезнь легких и сахарный диабет связаны с риском ААА, а индекс массы тела, артериальная гипертония и инфаркт мозга ассоциированы с ТАА [35]. В недавнем популяционном исследовании [82] показано, что общими для ТАА и ААА факторами риска являлись пол, возраст и площадь поверхности тела, специфичными факторами риска для ТАА – гипертония, а для ААА – гиперхолестеринемия и курение.

Известны также факторы риска не только с разной значимостью для АА и АС, но и с разнонаправленным эффектом в отношении риска развития данных патологий (которые в то же время поддерживаются не всеми исследователями). Например, сахарный диабет, гиперхолестеринемия и ожирение высоко значимы для развития атеросклероза, но их эффекты не так выражены при ААА, тогда как курение, пол и этническая принадлежность выступают в качестве высоко значимых факторов риска для ААА, но в меньшей степени влияют на риск развития АС [31].

В ряде исследований СД2, который является фактором риска развития АС [31, 32], относят к числу протективных для АА [32, 64, 73, 86]. У пациентов с аневризмой восходящего отдела аорты (причем и с ДАК, и ТАК) сахарный диабет регистрировался более чем в 2 раза реже, чем у лиц с нормальной аортой [37]. Также реже СД2 выявляли у лиц с изолированной ТАА восходящего отдела (5%) по сравнению с ТАА нисходящего отдела (12%) и смешанного типа (13%) [34]. Интересно, что при наличии у пациентов с ААА сахарного диабета риск развития синхронной и метасинхронной ТАА был снижен на 43% [38]. Согласно I.Y. Cho и соавт., данная эндокринная патология приводила к снижению риска развития ААА [64], а при динамическом наблюдении (средний период наблюдения – 23,1 года) более чем 5 тыс. индивидов, участвующих в исследовании сердечно-сосудистой

системы в Мальмё, ни у одного участника с сахарным диабетом на исходном уровне не развилась изолированная ААА [32]. В то же время в некоторых публикациях СД2 типа относят к категории факторов риска для ТАА и ААА [35].

К числу «противоречивых» факторов риска для АА и АС можно отнести дислипидемии. Ряд липидных показателей, характерных для дислипидемий (более высокие уровни холестерина липопротеинов низкой плотности и липопротеина А, более низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности) коррелируют с наличием такого фактора риска ТАА, как ДАК [87]. В свою очередь, гиперлипидемию принято рассматривать в качестве фактора риска АС и ААА [88]. Однако липидный профиль у пациентов с ААА по данным разных исследователей высоковариабелен (в частности, это касается уровней липопротеина А) [88]. При этом большая вероятность развития ТАА восходящего отдела наблюдалась у пациентов с относительно невысоким уровнем ЛПНП (при 75 мг/дл OR = 1,21; 95%CI: 1,05–1,38), а при высоких уровнях наблюдали меньший риск развития аневризмы (при 150 мг/дл OR = 0,62; 95%CI: 0,46–0,84; при 200 мг/дл OR = 0,29, 95%CI: 0,14–0,65) [89]. В более раннем исследовании [21] атерогенный липидный профиль был отрицательно связан с диаметром восходящей аорты (более высокие уровни холестерина липопротеинов высокой плотности и аполипопротеина А-I связаны с большим диаметром, а более высокие уровни триглицеридов и аполипопротеина В-100 – с меньшим диаметром восходящей аорты).

Представленный в таблице перечень факторов риска АА и АС постоянно расширяется, в качестве факторов риска рассматривают фибрилляцию предсердий, дегенеративный сколиоз, сахарный диабет 1-го типа, хронические заболевания почек, гиподинамию и др. [2, 63, 90]. Например, дегенеративный сколиоз взрослых может выступать в качестве фактора риска дилатации аорты и атеросклероза аорты [90]. Измененный состав микробиоты кишечника, а также загрязнение воздуха твердыми частицами увеличивают риск развития ААА, особенно у лиц с генетической предрасположенностью [91, 92]. В качестве факторов риска развития АС рассматривают нарушения сна, изменение микробиома, загрязнение воздуха, экологический стресс и др. [93, 94]. При этом у некоторых пациентов с АС сосудистые факторы риска вовсе не выявляются [6]. Так, при проведении популяционного исследования в Китае не выявлено традиционных факторов риска АС у 16% обследованных, один фактор риска – у 41,4%, два – у 21,3%, три и более – у 21,3% [6].

В последнее время исследование факторов риска как АС, так и АА различной локализации все больше смещаются в сторону поиска биохимических и молекулярных маркеров [89, 95–100]. Но уже и на основании анализа классических факторов риска можно заключить наличие как общих, так и специфичных факторов для АС и АА, а также для АА различной локализации и, кроме того, некоторых взаимосвязей между разными факторами риска.

Таким образом, АА и АС различаются по распространенности, но в обоих случаях регистрируют возраст-зависимый характер манифестации. С одной стороны, с учетом более высокой распространенности АС по сравнению с АА и примерно равных возрастных границ манифестации данных патологий можно было бы ожидать высокий уровень коморбидности данных заболеваний. С другой стороны, АА и АС, несмотря на различия в распространенности, характеризуются некоторой общностью факторов риска их развития, но с разным вкладом в структуру риска развития, а также АА разной локализации. К категории факторов с разнонаправленным влиянием можно отнести СД2 и, вероятно, липидные показатели.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разная сочетаемость факторов риска у пациентов может определять особенности клинической картины АС, АА и их коморбидности [69, 101]. О. Leone и соавт. [69] показали, что у пациентов с ТАА в случае дегенеративного гистологического типа аорты чаще регистрировали ДАК. Группа преимущественно с атеросклерозом была старше, и пациенты чаще имели в анамнезе гипертонию, гиперхолестеринемию, сахарный диабет, курение в настоящее время и ИБС. Группа с аортитом была самой старшей, в ней преобладали женщины и отмечалась высокая распространенность классических сердечно-сосудистых факторов риска, таких как гипертония, гиперхолестеринемия и сахарный диабет. Поэтому противоречивость оценок по коморбидности в разных исследованиях может быть связана с особенностями формирования выборок пациентов для исследования. В связи с вышесказанным для понимания причин противоречивых оценок коморбидности АА и АС важен комплексный подход к характеристике пациентов данными аортопатиями (как с изолированными, так и сочетанными) с детальным анализом факторов риска, регистрируемых в анализируемых выборках.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Isselbacher E.M., Preventza O., Hamilton Black J. 3rd, Augoustides J.G., Beck A.W., Bolen M.A. et al. 2022 ACC/AHA

- guideline for the diagnosis and management of aortic disease: a report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;146(24):e334–e482. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001106.
2. Сергиенко И.В., Аншелес А.А. Патогенез, диагностика и лечение атеросклероза: практические аспекты. *Кардиологический вестник*. 2021;16(1):64–72. DOI: 10.17116/Cardiobulletin20211601164.
 3. Jaffer F.A., O'Donnell C.J., Larson M.G., Chan S.K., Kissinger K.V., Kupka M.J. et al. Age and sex distribution of subclinical aortic atherosclerosis: a magnetic resonance imaging examination of the Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* 2002;22(5):849–854. DOI: 10.1161/01.atv.0000012662.29622.00.
 4. Seo J.S., Lee S.Y., Kim H.D. Quantitative analysis of aortic atherosclerosis in Korean female: a necropsy study. *J. Korean Med. Sci.* 2007;22(3):536–545. DOI: 10.3346/jkms.2007.22.3.536.
 5. Нетбай Н.Н., Шутова Н.Г., Нетбай Р.В. Коморбидный пациент или с кем имеет дело сосудистый хирург. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания*. 2018;19(S6):22.
 6. Pan Y., Jing J., Cai X., Jin Z., Wang S., Wang Y. et al. Prevalence and vascular distribution of multiterritorial atherosclerosis among community-dwelling adults in Southeast China. *JAMA Netw Open*. 2022;5(6):e2218307. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.18307.
 7. Salameh M.J., Black J.H. 3rd, Ratchford E.V. Thoracic aortic aneurysm. *Vasc. Med.* 2018;23(6):573–578. DOI: 10.1177/1358863X18807760.
 8. Rajbanshi B.G., Charilaou P., Ziganshin B.A., Rajakaruna C., Maryann T., Elefteriades J.A. Management of coronary artery disease in patients with descending thoracic aortic aneurysms. *J. Card. Surg.* 2015;30(9):701–706. DOI: 10.1111/jocs.12596.
 9. Wu L. The pathogenesis of thoracic aortic aneurysm from hereditary perspective. *Gene*. 2018;677:77–82. DOI: 10.1016/j.gene.2018.07.047.
 10. Gouveia E Melo R., Silva Duarte G., Lopes A., Alves M., Caldeira D., Fernandes E. Fernandes R. et al. Incidence and prevalence of thoracic aortic aneurysms: A systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2022;34(1):1–16. DOI: 10.1053/j.semtcvs.2021.02.029.
 11. Qian G., Adeyanju O., Olajuyin A., Guo X. Abdominal aortic aneurysm formation with a focus on vascular smooth muscle cells. *Life (Basel)*. 2022;12(2):191. DOI: 10.3390/life12020191.
 12. Golledge J. Abdominal aortic aneurysm: update on pathogenesis and medical treatments. *Nat. Rev. Cardiol.* 2019;16(4):225–242. DOI: 10.1038/s41569-018-0114-9.
 13. Libby P., Buring J.E., Badimon L., Hansson G.K., Deanfield J., Bittencourt M.S. et al. Atherosclerosis. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2019;5(1):56. DOI: 10.1038/s41572-019-0106-z.
 14. Парфенова Н.С. Роль эндотелия в атерогенезе: зависимость развития атеросклероза от свойств эндотелия сосудов. *Медицинский академический журнал*. 2020;20(1):23–36. DOI: 10.17816/MAJ25755.
 15. Irace F.G., Cammisotto V., Valenti V., Forte M., Schirone L., Bartimoccia S. et al. Role of oxidative stress and autophagy in thoracic aortic aneurysms. *JACC Basic. Transl. Sci.* 2021;6(9–10): 719–730. DOI: 10.1016/j.jacbts.2021.08.002.
 16. Jebari-Benslaiman S., Galicia-García U., Larrea-Sebal A., Olaetxea J.R., Alloza I., Vandenbroeck K. et al. Pathophysiology of atherosclerosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(6):3346. DOI: 10.3390/ijms23063346.
 17. Rodrigues Bento J., Meester J., Luyckx I., Peeters S., Verstraeten A., Loeys B. The genetics and typical traits of thoracic aortic aneurysm and dissection. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 2022;23:223–253. DOI: 10.1146/annurev-genom-111521-104455.
 18. Cho M.J., Lee M.R., Park J.G. Aortic aneurysms: current pathogenesis and therapeutic targets. *Exp. Mol. Med.* 2023;55(12):2519–2530. DOI: 10.1038/s12276-023-01130-w.
 19. Leontyev S., Misfeld M., Mohr F.W. Aneurysmen der Aorta ascendens und des Aortenbogens [Aneurysms of the ascending aorta and aortic arch]. *Chirurg*. 2014;85(9):758–766. DOI: 10.1007/s00104-014-2716-z.
 20. Mizutani K., Torimoto I., Sekikawa Z., Nishii T., Kawasaki T., Kasama K. et al. Semiautomatic volumetry of low attenuation of thoracic aortic plaques on curved planar reformations using MDCT angiographic data with 0.5 mm collimation. *Biomed. Res. Int.* 2018;2018:3563817. DOI: 10.1155/2018/3563817.
 21. Agmon Y., Khandheria B.K., Meissner I., Schwartz G.L., Sicks J.D., Fought A.J. et al. Is aortic dilatation an atherosclerosis-related process? Clinical, laboratory, and transesophageal echocardiographic correlates of thoracic aortic dimensions in the population with implications for thoracic aortic aneurysm formation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003;42(6):1076–1083. DOI: 10.1016/s0735-1097(03)00922-7.
 22. Matthews E.O., Moxon J.V., Singh T.P., Thanigaimani S., Jones R.E., Gasser T.C. et al. Athero-occlusive disease appears to be associated with slower abdominal aortic aneurysm growth: An exploratory analysis of the TEDY trial. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2022;63(4):632–640. DOI: 10.1016/j.ejvs.2021.12.038.
 23. Stejskal V., Karalko M., Krbal L. Histopathological findings of diseased ascending aortae with clinicopathological correlation – A single-centre study of 160 cases. *Pathol. Res. Pract.* 2023;246:154526. DOI: 10.1016/j.prp.2023.154526.
 24. Achneck H., Modi B., Shaw C., Rizzo J., Albornoz G., Fusco D. et al. Ascending thoracic aneurysms are associated with decreased systemic atherosclerosis. *Chest*. 2005;128(3):1580–1586. DOI: 10.1378/chest.128.3.1580.
 25. Chau K.H., Bender J.R., Elefteriades J.A. Silver lining in the dark cloud of aneurysm disease. *Cardiology*. 2014;128(4):327–332. DOI: 10.1159/000358123.
 26. Curtis A., Smith T., Ziganshin B.A., Elefteriades J.A. Ascending aortic proaneurysmal genetic mutations with antiatherogenic effects. *Int. J. Angiol.* 2015;24(3):189–197. DOI: 10.1055/s-0035-1556075.
 27. Stejskal V., Karalko M., Smolak P., Hanusova M., Steiner I. Medial degeneration and atherosclerosis show discrete variance around the circumference of ascending aorta aneurysms. *Virchows. Arch.* 2022;481(5):731–738. DOI: 10.1007/s00428-022-03397-2.

28. Zafar M.A., Ziganshin B.A., Li Y., Ostberg N.P., Rizzo J.A., Tranquilli M. et al. "Big Data" analyses underlie clinical discoveries at the aortic institute. *Yale J. Biol. Med.* 2023;96(3):427–440. DOI: 10.59249/LNDZ2964.
29. Albin P.T., Segura A.M., Liu G., Minard C.G., Coselli J.S., Milewicz D.M. et al. Advanced atherosclerosis is associated with increased medial degeneration in sporadic ascending aortic aneurysms. *Atherosclerosis*. 2014;232(2):361–368. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.10.035.
30. Dolmazi O.B., Klautz R.J.M., Poelmann R.E., Lindeman J.H.N., Sprengers R., Kroft L. et al. Thoracic aortic atherosclerosis in patients with a bicuspid aortic valve; a case-control study. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2023;23(1):363. DOI: 10.1186/s12872-023-03396-4.
31. Toghiani B.J., Saratzis A., Bown M.J. Abdominal aortic aneurysm - an independent disease to atherosclerosis? *Cardiovasc Pathol.* 2017;27:71–75. DOI: 10.1016/j.carpath.2017.01.008.
32. Acosta S., Fatemi S., Melander O., Engström G., Gottsäter A. Prospective comparison of plasma biomarker and traditional risk factor profiles for incident isolated atherosclerotic disease and incident isolated abdominal aortic aneurysm. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022;8:818656. DOI: 10.3389/fcvm.2021.818656.
33. Reed D., Reed C., Stemmermann G., Hayashi T. Are aortic aneurysms caused by atherosclerosis? *Circulation*. 1992;85(1):205–211. DOI: 10.1161/01.cir.85.1.205.
34. Vapnik J.S., Kim J.B., Isselbacher E.M., Ghoshhajra B.B., Cheng Y., Sundt T.M. 3rd. et al. Characteristics and outcomes of ascending versus descending thoracic aortic aneurysms. *Am. J. Cardiol.* 2016;117(10):1683–1690. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.02.048.
35. Ito S., Akutsu K., Tamori Y., Sakamoto S., Yoshimuta T., Hashimoto H. et al. Differences in atherosclerotic profiles between patients with thoracic and abdominal aortic aneurysms. *Am. J. Cardiol.* 2008;101(5):696–699. DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.10.039.
36. Bickerstaff L.K., Pairolero P.C., Hollier L.H., Melton L.J., Van Peenen H.J., Cherry K.J. et al. Thoracic aortic aneurysms: a population-based study. *Surgery*. 1982;92(6):1103–1108.
37. Гаврилюк Н.Д., Иртюга О.Б., Дружкова Т.А., Успенский В.Е., Малашичева А.Б., Костарева А.А. и др. Полиморфизмы генов матриксных металлопротеиназ 2 и 9 у пациентов с аневризмой восходящего отдела аорты. *Российский кардиологический журнал*. 2015;10(126):65–69. DOI: 10.15829/1560-4071-2015-10-65-69.
38. Gouveia E Melo R., Silva Duarte G., Lopes A., Alves M., Caldeira D., Fernandes E Fernandes R. et al. Synchronous and metachronous thoracic aortic aneurysms in patients with abdominal aortic aneurysms: A systematic review and meta-analysis. *J. Am. Heart Assoc.* 2020;9(21):e017468. DOI: 10.1161/JAHA.120.017468.
39. Chaikof E.L., Dalman R.L., Eskandari M.K., Jackson B.M., Lee W.A., Mansour M.A. et al. The Society for Vascular Surgery practice guidelines on the care of patients with an abdominal aortic aneurysm. *J. Vasc. Surg.* 2018;67(1):2–77.e2. DOI: 10.1016/j.jvs.2017.10.044.
40. Ying A.J., Affan E.T. Abdominal aortic aneurysm screening: A systematic review and meta-analysis of efficacy and cost. *Ann. Vasc. Surg.* 2019;54:298–303.e3. DOI: 10.1016/j.avsg.2018.05.044.
41. Nordon I.M., Hinchliffe R.J., Loftus I.M., Thompson M.M. Pathophysiology and epidemiology of abdominal aortic aneurysms. *Nat. Rev. Cardiol.* 2011;8(2):92–102. DOI: 10.1038/nrcardio.2010.180.
42. Sampson U.K., Norman P.E., Fowkes F.G., Aboyans V., Song Y., Harrell F.E. Jr. et al. Estimation of global and regional incidence and prevalence of abdominal aortic aneurysms 1990 to 2010. *Glob. Heart*. 2014;9(1):159–170. DOI: 10.1016/j.gheart.2013.12.009.
43. Accarino G., Giordano A.N., Falcone M., Celano A., Vassallo M.G., Fornino G. et al. Abdominal aortic aneurysm: Natural history, pathophysiology and translational perspectives. *Transl. Med. UniSa*. 2022;24(2):30–40. DOI: 10.37825/2239-9747.1037.
44. Бойцов С.А., Погосова Н.В., Аншелес А.А., Бадтиева В.А., Балахонова Т.В., Барбараш О.Л. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5452. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5452
45. Ежов М.В., Бажан С.С., Ершова А.И., Мешков А.Н., Соколов А.А., Кухарчук В.В. и др. Клинические рекомендации по семейной гиперхолестеринемии. *Атеросклероз*. 2019;15(1):58–98.
46. Bergström G., Persson M., Adiels M., Björnson E., Bonander C., Ahlström H. et al. Prevalence of subclinical coronary artery atherosclerosis in the general population. *Circulation*. 2021;144(12):916–929. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055340.
47. Мамедов М.Н., Сушкова Л.Т., Исаков Р.В., Куценко В.А., Драпкина О.М. Гендерные особенности распространенности хронических неинфекционных заболеваний во взрослой популяции Владимирской области. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(12):3779. DOI: 10.15829/1728-8800-2023-3779.
48. Казакова М.И., Митьковская Н.П. Субклинический коронарный атеросклероз: значение в стратификации сердечно-сосудистого риска. *Кардиология в Беларуси*. 2022;14(4):482–491. DOI: 10.34883/PI.2022.14.4.010.
49. Cornuz J., Sidoti Pinto C., Tevaearai H., Egger M. Risk factors for asymptomatic abdominal aortic aneurysm: systematic review and meta-analysis of population-based screening studies. *Eur. J. Public. Health*. 2004;14(4):343–349. DOI: 10.1093/eurpub/14.4.343.
50. Dahl M., Lindholt J., Søgaard R., Refsgaard J., Svenstrup D., Moeslund N.J. et al. Relevance of the Viborg population based Screening Programme (VISIP) for cardiovascular conditions among 67 year olds: Attendance rate, prevalence, and proportion of initiated cardiovascular medicines stratified by sex. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2023;66(1):119–129. DOI: 10.1016/j.ejvs.2023.03.014.
51. Tada H., Nohara A., Kawashiri M.A. Monogenic, polygenic, and oligogenic familial hypercholesterolemia. *Curr. Opin. Lipidol.* 2019;30(4):300–306. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000563.
52. Dron J.S., Wang J., McIntyre A.D., Iacocca M.A., Robinson J.F., Ban M.R. et al. Six years' experience with LipidSeq: clinical

- cal and research learnings from a hybrid, targeted sequencing panel for dyslipidemias. *BMC Med. Genomics*. 2020;13(1):23. DOI: 10.1186/s12920-020-0669-2.
53. Chen Z., Schunkert H. Genetics of coronary artery disease in the post-GWAS era. *J. Intern. Med.* 2021;290(5):980–992. DOI: 10.1111/joim.13362.
 54. Aragam K.G., Jiang T., Goel A., Kanoni S., Wofford B.N., Atri D.S. et al. Discovery and systematic characterization of risk variants and genes for coronary artery disease in over a million participants. *Nat. Genet.* 2022;54(12):1803–1815. DOI: 10.1038/s41588-022-01233-6.
 55. Loh W.J., Watts G.F. The inherited hypercholesterolemias. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* 2022;51(3):511–537. DOI: 10.1016/j.ecl.2022.02.006.
 56. Sandholm N., Hotakainen R., Haukka J.K., Jansson Sigfrids F., Dahlström E.H., Antikainen A.A. et al. Whole-exome sequencing identifies novel protein-altering variants associated with serum apolipoprotein and lipid concentrations. *Genome Med.* 2022;14(1):132. DOI: 10.1186/s13073-022-01135-6.
 57. Gyftopoulos A., Ziganshin B.A., Elefteriades J.A., Ochoa Chaar C.I. Comparison of genes associated with thoracic and abdominal aortic aneurysms. *Aorta (Stamford)*. 2023;11(3):125–134. DOI: 10.1055/s-0043-57266.
 58. Sakalihasan N., Defraigne J.O., Kerstenne M.A., Cheramy-Bien J.P., Smelser D.T., Tromp G. et al. Family members of patients with abdominal aortic aneurysms are at increased risk for aneurysms: analysis of 618 probands and their families from the Liège AAA Family Study. *Ann. Vasc. Surg.* 2014;28(4):787–797. DOI: 10.1016/j.avsg.2013.11.005.
 59. Howard D.P., Banerjee A., Fairhead J.F., Handa A., Silver L.E., Rothwell P.M.; Oxford Vascular Study. Population-based study of incidence of acute abdominal aortic aneurysms with projected impact of screening strategy. *J. Am. Heart Assoc.* 2015;4(8):e001926. DOI: 10.1161/JAHA.115.001926. Erratum in: *J. Am. Heart Assoc.* 2015;4(10):e001992.
 60. Ahmad M.M., Kiani I.A., Ammar K.A., Ahmad M.N., Khandheria B.K., Paterick T.E. et al. Ascending aortic aneurysm is an inherited disease: A contemporary literature review based on Hill's criteria of specificity, strength of association, and biological coherence. *Cardiol. Rev.* 2017;25(6):268–278. DOI: 10.1097/CRD.000000000000146.
 61. Pérez-Palma E., Gramm M., Nürnberg P., May P., Lal D. Simple ClinVar: an interactive web server to explore and retrieve gene and disease variants aggregated in ClinVar database. *Nucleic. Acids Res.* 2019;47(W1):W99–W105. DOI: 10.1093/nar/gkz411.
 62. Решетников О.В., Курилович С.А., Никитин Ю.П. Инфекции, воспаление и атеросклероз. *Атеросклероз*. 2019;15(2):78–88. DOI: 10.15372/ATER20190211.
 63. Ramchand J., Bansal A., Saeedan M.B., Wang T.K.M., Agarwal R., Kanj M. et al. Incidental thoracic aortic dilation on chest computed tomography in patients with atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol.* 2021;140:78–82. DOI: 10.1016/j.amjcard.2020.10.059.
 64. Cho I.Y., Koo H.Y., Han K., Lee K.N., Cho M., Jin S.M. et al. Metabolic syndrome and the risk of abdominal aortic aneurysm: A nationwide cohort study. *Atherosclerosis*. 2023;386:117329. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2023.117329.
 65. Crooijmans J., Singh S., Naqshband M., Bruikman C.S., Pinto-Sietsma S.J. Premature atherosclerosis: An analysis over 39 years in the Netherlands. Implications for young individuals in high-risk families. *Atherosclerosis*. 2023;384:117267. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2023.117267.
 66. Duarte V.E., Yousefzai R., Singh M.N. Genetically triggered thoracic aortic disease: Who should be tested? *Methodist Debaque Cardiovasc. J.* 2023;19(2):24–28. DOI: 10.14797/mdcvj.1218.
 67. Monda E., Lioncino M., Verrillo F., Rubino M., Caiazza M., Mauriello A. et al. The role of genetic testing in patients with heritable thoracic aortic diseases. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(4):772. DOI: 10.3390/diagnostics13040772.
 68. Wofford B.N., Hornsby W.E., Guo D., Zhou W., Lin M., Farhat L. et al. Clinical implications of identifying pathogenic variants in individuals with thoracic aortic dissection. *Circ. Genom. Precis. Med.* 2019;12(6):e002476. DOI: 10.1161/CIRCGEN.118.002476.
 69. Leone O., Corsini A., Pacini D., Corti B., Lorenzini M., Laus V. et al. The complex interplay among atherosclerosis, inflammation, and degeneration in ascending thoracic aortic aneurysms. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2020;16(6):1434–1443. e6. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2019.08.108.
 70. Bravo-Jaimes K., Prakash S.K. Genetics in bicuspid aortic valve disease: Where are we? *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2020;63(4):398–406. DOI: 10.1016/j.pcad.2020.06.005.
 71. Лунева Е.Б., Успенский В.Е., Митрофанова Л.Б., Пайдмирова М.В., Кандинский А.В., Земцовский Э.В. Причины формирования аневризмы грудного отдела аорты. *Российский кардиологический журнал*. 2013;1(99):19–22. DOI: 10.15829/1560-4071-2013-1-19-22.
 72. Гончарова И.А., Панфилов Д.С., Беляева С.А., Козлов Б.Н., Назаренко М.С. Структура коморбидности при аневризме восходящей аорты. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(12):5102. DOI: 10.15829/15604071-2022-5102.
 73. Dolmaci O.B., El Mathari S., Driessen A.H.G., Klautz R.J.M., Poelmann R.E., Lindeman J.H.N. et al. Are thoracic aortic aneurysm patients at increased risk for cardiovascular diseases? *J. Clin. Med.* 2022;12(1):272. DOI: 10.3390/jcm12010272.
 74. Mangum K.D., Farber M.A. Genetic and epigenetic regulation of abdominal aortic aneurysms. *Clin. Genet.* 2020;97(6):815–826. DOI: 10.1111/cge.13705.
 75. Larsson E., Granath F., Swedenborg J., Hultgren R. A population-based case-control study of the familial risk of abdominal aortic aneurysm. *J. Vasc. Surg.* 2009;49(1):47–50; discussion 51. DOI: 10.1016/j.jvs.2008.08.012.
 76. Van de Luijngaarden K.M., Bastos Gonçalves F., Hoeks S.E., Valentijn T.M., Stolker R.J., Majoer-Krakauer D. et al. Lower atherosclerotic burden in familial abdominal aortic aneurysm. *J. Vasc. Surg.* 2014;59(3):589–593. DOI: 10.1016/j.jvs.2013.08.096.
 77. Ollis E., Mosaku A., Abid A., Buniello A., Cerezo M., Gil L. et al. The NHGRI-EBI GWAS Catalog: knowledgebase and deposition resource. *Nucleic Acids Res.* 2023;51(D1):D977–D985. DOI: 10.1093/nar/gkac1010. <https://www.ebi.ac.uk/gwas/>.
 78. Rocha V.Z., Santos R.D. Past, present, and future of familial hypercholesterolemia management. *Methodist Debaque Cardiovasc. J.* 2021;17(4):28–35. DOI: 10.14797/mdcvj.887.

79. Tian Y., Li D., Cui H., Zhang X., Fan X., Lu F. Epidemiology of multimorbidity associated with atherosclerotic cardiovascular disease in the United States, 1999–2018. *BMC Public Health*. 2024;24(1):267. DOI: 10.1186/s12889-023-17619-y.
80. Albornoz G., Coady M.A., Roberts M., Davies R.R., Tranquilli M., Rizzo J.A. et al. Familial thoracic aortic aneurysms and dissections—incidence, modes of inheritance, and phenotypic patterns. *Ann. Thorac. Surg.* 2006;82(4):1400–1405. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2006.04.098.
81. Sanin V., Schmieder R., Ates S., Schlieben L.D., Wiehler J., Sun R. et al. Population-based screening in children for early diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia: design of the VRONI study. *Eur. J. Public. Health*. 2022;32(3):422–428. DOI: 10.1093/eurpub/ckac007.
82. Pham M.H.C., Sigvardsen P.E., Fuchs A., Kühl J.T., Sillesen H., Afzal S. et al. Aortic aneurysms in a general population cohort: prevalence and risk factors in men and women. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2024;jeae103. DOI: 10.1093/ehjci/jeae103.
83. Scola L., Di Maggio F.M., Vaccarino L., Bova M., Forte G.I., Pisano C. et al. Role of TGF- β pathway polymorphisms in sporadic thoracic aortic aneurysm: rs900 TGF- β 2 is a marker of differential gender susceptibility. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:165758. DOI: 10.1155/2014/165758.
84. Rodriguez-Palomares J.F. Genetics of bicuspid aortic valve: ready for clinical use? *Heart*. 2022;108(14):1078–1079. DOI: 10.1136/heartjnl-2021-320742.
85. Sterpetti A.V., Arici V., Franciscone M., D’Ermo G., Di Marzo L., Carati M.V. et al. Heterogeneous characteristics of patients with inflammatory abdominal aortic aneurysm. Systematic review of therapeutic solutions. *Ann. Vasc. Surg.* 2023;97:311–319. DOI: 10.1016/j.avsg.2023.06.036.
86. Arun D., Munir W., Schmitt L.V., Vyas R., Ravindran J.I., Bashir M. et al. Exploring the correlation and protective role of diabetes mellitus in aortic aneurysm disease. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021;8:769343. DOI: 10.3389/fcvm.2021.769343.
87. Wu P., Yao Y., Kang H., Wang B., Cheng Y., Su X. Molecular linkage under the bicuspid aortic valve with dyslipidemia. *Front. Biosci. (Landmark Ed.)*. 2023;28(2):32. DOI: 10.31083/j.fbl2802032.
88. Lampsas S., Oikonomou E., Pantelidis P., Theofilis P., Grammatopoulos K., Marathionitis A. et al. Lipoprotein (a) levels and abdominal aortic aneurysm. A systematic review and meta-analysis. *Curr. Pharm. Des.* 2022;28(43):3492–3499. DOI: 10.2174/1381612829666221124110920.
89. Weininger G., Ostberg N., Shang M., Zafar M., Ziganshin B.A., Liu S. et al. Lipid profiles help to explain protection from systemic atherosclerosis in patients with ascending aortic aneurysm. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2022;163(2):e129–e132. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2021.09.031.
90. Ayça B., Rakıcı T., Atıcı Y., Avsar M., Yuksel Y., Akın F. et al. Adult degenerative scoliosis associated with increased aortic diameter and plaque burden and composition. *Vascular*. 2016;24(3): 315–322. DOI: 10.1177/1708538115597371.
91. Ma Y., Li D., Cui F., Wang J., Tang L., Yang Y. et al. Air pollutants, genetic susceptibility, and abdominal aortic aneurysm risk: a prospective study. *Eur. Heart J.* 2024;45(12):1030–1039. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad886.
92. Zhou X., Ruan W., Wang T., Liu H., Du L., Huang J. Exploring the impact of gut microbiota on abdominal aortic aneurysm risk through a bidirectional Mendelian randomization analysis. *J. Vasc. Surg.* 2024;79(4):763–775.e2. DOI: 10.1016/j.jvs.2023.11.041.
93. Libby P. The changing landscape of atherosclerosis. *Nature*. 2021;592(7855):524–533. DOI: 10.1038/s41586-021-03392-8.
94. Ling X., Jie W., Qin X., Zhang S., Shi K., Li T. et al. Gut microbiome sheds light on the development and treatment of abdominal aortic aneurysm. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022;9:1063683. DOI: 10.3389/fcvm.2022.1063683.
95. Стрюкова Е.В., Рагино Ю.И., Максимов В.Н. Биохимические маркеры эндотелиальной дисфункции и гемостаза при атеросклерозе и гены, ответственные за их регуляцию. *Атеросклероз*. 2017;13(1):49–56.
96. Жетишева Р.А., Ковалева М.А., Каменихина И.А., Ковалев Л.И., Наумов В.Г. Поиск белковых биомаркеров при атеросклерозе с помощью протеомных технологий как перспективное направление науки. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020;2(39):12–19. DOI: 10.34687/2219-8202JAD.2020.02.0002.
97. Ji L., Chen S., Gu G., Wang W., Ren J., Xu F. et al. Discovery of potential biomarkers for human atherosclerotic abdominal aortic aneurysm through untargeted metabolomics and transcriptomics. *J. Zhejiang Univ. Sci. B*. 2021;22(9):733–745. DOI: 10.1631/jzus.B2000713.
98. Емельянчик В.С., Никулина С.Ю., Емельянчик Е.Ю., Протопопов А.В. Новые возможности выявления риска сердечно-сосудистых событий у молодых людей: роль семейной гиперхолестеринемии. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(12):5294. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-5294.
99. Adorni M.P., Palumbo M., Marchi C., Zimetti F., Ossoli A., Turri M. et al. HDL metabolism and functions impacting on cell cholesterol homeostasis are specifically altered in patients with abdominal aortic aneurysm. *Front. Immunol.* 2022;13:935241. DOI: 10.3389/fimmu.2022.935241.
100. Karagöz A., Kurt D., Günaydin Z.Y., Vural A., Usta M., Tosun A. et al. A New insight into pathophysiological mechanism of abdominal aortic aneurysm with novel parameters salusin- β and arterial stiffness. *Tex. Heart Inst. J.* 2022;49(6):e217561. DOI: 10.14503/THIJ-21-7561.
101. Leone O., Pacini D., Foà A., Corsini A., Agostini V., Corti B. et al. Redefining the histopathologic profile of acute aortic syndromes: Clinical and prognostic implications. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2018;156(5):1776–1785.e6. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2018.04.086.

Информация об авторах

Кучер Аксана Николаевна – д-р биол. наук, вед. науч. сотрудник, лаборатория популяционной генетики, НИИ медицинской генетики, Томский НИМЦ, г. Томск, aksana.kucher@medgenetics.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3824-3641>

Королёва Юлия Александровна – мл. науч. сотрудник, лаборатория популяционной генетики, НИИ медицинской генетики, Томский НИМЦ, г. Томск, yuliya.koroleva@medgenetics.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1498-6934>

Назаренко Мария Сергеевна – д-р мед. наук, рук. лаборатории популяционной генетики, НИИ медицинской генетики, Томский НИМЦ, г. Томск, maria.nazarenko@medgenetics.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0673-4094>.

(✉) **Назаренко Мария Сергеевна**, maria.nazarenko@medgenetics.ru

Поступила в редакцию 18.06.2024;
одобрена после рецензирования 30.07.2024;
принята к публикации 12.09.2024

Издательский дом Сибирского государственного медицинского университета представляет серию книг «Наследие томской медицины»



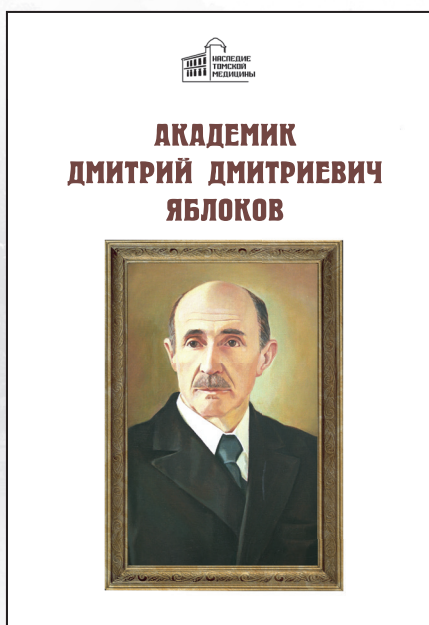
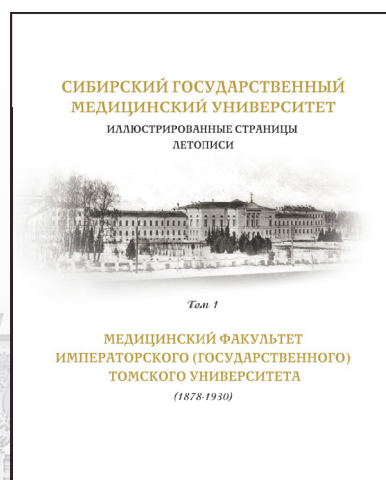
Книга посвящена 130-летию кафедры госпитальной хирургии СибГМУ. Приведены биографические данные 79 сотрудников клиники и кафедры госпитальной хирургии в период с 1892 по 2022 г. Им предшествует подробная статья, характеризующая основные научно-практические достижения коллектива на каждом историческом отрезке. В издании упомянуты не только выдающиеся хирурги, звезды мировой величины, но и рядовые профессора, доценты, ассистенты, врачи-ординаторы, многие из которых связали с кафедрой и клиникой всю свою трудовую биографию. При изложении материала наряду с традиционными источниками информации использованы автобиографические документы, данные из семейных архивов, производственные характеристики нередко с сохранением авторского стиля.

Это позволяет полнее ощутить атмосферу в обществе и рабочем коллективе в разные годы существования клиники. Текстовая информация сопровождается богатым иллюстративным материалом, многие фотографии опубликованы впервые.

Издание предназначено для хирургов, студентов старших курсов врачебных факультетов, специалистов по истории медицины.

Трёхтомная иллюстрированная летопись одного из старейших и наиболее авторитетных медицинских вузов России – Сибирского (Томского) государственного медицинского университета является по сути первой серьёзной попыткой осветить более чем 140-летнюю историю этого прославленного университета. Особенностью издания является его богатейший иллюстративный материал, включающий более четырёх тысяч фотографий (в том числе ранее практически неизвестных), и никогда не публиковавшихся до этого крайне любопытные и интересные факты о жизни университета, его студентов и профессоров, воспоминания и рассказы выпускников и преподавателей вуза.

Для самого широкого круга читателей, интересующихся историей российских университетов, отечественного высшего медицинского образования и науки, развитием клинических и научно-медицинских школ, здравоохранения, историей Томска, Сибири, России...



В книге представлены биография и обзор научной, педагогической и общественной деятельности выдающегося ученого, терапевта, клинициста, академика АМН СССР, Героя Социалистического труда, лауреата Сталинской премии Дмитрия Дмитриевича Яблокова (1896-1993).

Для врачей, студентов, всех интересующихся историей медицины.

ISSN PRINT: 1682-0363
ISSN ONLINE: 1819-3684
Бюллетень сибирской медицины
Bulletin 'sibirskoj meditsiny'
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 общечественности, 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 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

OPEN ACCESS

WILEY ONLINE JOURNAL Member

АНТИПЛАГИАТ

AcademicDays

АНРИ

CYBERLENINKA

DOAJ

НАУЧНАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ БИБЛИОТЕКА LIBRARY.RU

EMERGING SOURCES CITATION INDEX

Global 50

Google

360

www.s.lanbook.com

NEICON

NLM Catalog

Open Archives

Research Bible

РГБ

Science Index

rnmi.ru

ROAD

Russian Science Citation Index

Scopus

ULRICH'S PERIODICALS DIRECTORY

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ЦЕНТРА

WorldCat

znanium.com