ВЕСТНИК СУРГУ

МЕДИЦИНА

Научно-практический
рецензируемый журнал
16+
Учредитель и издатель:

бюджетное учреждение высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет».

Издается с мая 2008 г.
Выпускается 4 раза в год.

Адрес учредителя и издателя: 628412, Ханты-Мансийский автономный округ – Югра, г. Сургут, пр. Ленина, 1.

Журнал зарегистрирован в Западно-Сибирском управлении Федеральной службы по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия.

Свидетельство ПИ № ФС 17-0690 от 16.05.2007.
Журнал перерегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

Свидетельство ПИ № ФС 77-76747 от 06.09.2019.

Главный редактор
Коваленко Л. В. – д. м. н., проф., зав. каф. патофизиологии и общей патологии

Заместитель главного редактора
Каспарова А. Э. – д. м. н., профессор каф. патофизиологии и общей патологии

Редакционная коллегия:
Арямкина О. Л. – д. м. н., проф., зав. каф. внутренних болезней
Белоцерковцева Л. Д. – д. м. н., проф., зав. каф. акушерства, гинекологии и перинатологии
Гирш Я. В. – д. м. н., проф. каф. детских болезней
Дарвин В. В. – д. м. н., проф., зав. каф. хирургических болезней
Карпин В. А. – д. м. н., д. филос. н., проф. каф. внутренних болезней
Климова Н. В. – д. м. н., проф., зав. каф. многопрофильной клинической подготовки
Мазайшвили К. В. – д. м. н., проф. каф. хирургических болезней
Мещеряков В. В. – д. м. н., профессор, зав. каф. детских болезней
Наумова Л. А. – д. м. н., проф. каф. патофизиологии и общей патологии
Поборский А. Н. – д. м. н., проф. каф. физиологии
Русак Ю. Э. – д. м. н., проф., каф. многопрофильной клинической подготовки

Переводчик
Петрова А. В.

Выпускающий редактор
Хасанова А. Ш.

Редактор
Манаева Л. И.

Адрес редакции:
628412, г. Сургут,
ул. Энергетиков, 22.
Тел. 8 (3462) 76-30-50
E-mail: anzkasparova@yandex.ru
С требованиями для авторов можно ознакомиться на сайте: https://surgumed.elpub.ru

Верстка:
628400,
Ханты-Мансийский автономный округ – Югра
г. Сургут, ул. Маяковского, д. 14
тел.: 8 (3462) 37-56-40, 37-55-40
e-mail: surgut@pm-tipograf.ru

Отпечатано:
628400,
Ханты-Мансийский автономный округ – Югра
г. Сургут, ул. Маяковского, д. 14
тел.: 8 (3462) 37-56-40, 37-55-40
e-mail: surgut@pm-tipograf.ru

Дата выхода в свет 20.12.2022. Формат 60 × 84/8.
Усл. печ. л. 6,97. Уч. изд. л. 6,5.
Тираж 1000 экз. Заказ № 4396. Цена свободная.

Подписной индекс Объединенного каталога «Пресса России» – 15133.
Журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, с 29.03.2022 по следующим группам специальностей: 3.1. – клиническая медицина; 3.3. – медико-биологические науки.
Журнал включен в базу данных РИНЦ (лицензионный договор с Научной электронной библиотекой № 572-09/2013).

При перепечатке ссылка
на «Вестник СурГУ. Медицина» обязательна.
© «Вестник СурГУ. Медицина»
© Коллектив авторов

Редакционный совет:

Батрашов В. А. *д. м. н., профессор кафедры грудной и сердечно-сосудистой хирургии с курсом рентгенэндоваскулярной хирургии, ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н. И. Пирогова» Минздрава России (Москва);*

Голева О. П. *д. м. н., профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» (Омск);*

Гудымович В. Г. *д. м. н., доцент, зав. кафедрой грудной и сердечно-сосудистой хирургии с курсом рентгенэндоваскулярной хирургии, ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н. И. Пирогова» Минздрава России (Москва);*

Дворянский С. А. *д. м. н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России (Киров);*

Дергилев А. П. *д. м. н., профессор, зав. кафедрой лучевой диагностики, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск);*

Долгих В. Т. *д. м. н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник, Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В. А. Неговского Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии (Москва);*

Доровских Г. Н. *д. м. н., доцент, заслуженный врач РФ; главный внештатный специалист по лучевой диагностике неотложных состояний Минздрава Омской области; профессор кафедры лучевой диагностики ИПО, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (Красноярск); профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ДПО, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России (Омск);*

Досмагамбетова Р. С. *д. м. н., профессор, председатель правления НАО «Медицинский университет Караганды» (Караганда, Казахстан);*

Земляной В. П. *д. м. н., профессор, зав. кафедрой хирургических болезней, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России (Санкт-Петербург);*

Казачков Е. Л. *д. м. н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии и судебной медицины, ФГБОУ ВО «Южно-уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (Челябинск);*

Карачева Ю. В. *д. м. н., доцент, зав. кафедрой дерматовенерологии им. проф. В. И. Прохоренкова с курсом косметологии и ПО, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (Красноярск);*

Ковалева Ю. С. *д. м. н., доцент, зав. кафедрой дерматовенерологии, косметологии и иммунологии, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России (Барнаул);*

Ковтун О. П. *член-корр. Российской академии наук по специальности «Педиатрия», д. м. н., профессор кафедры поликлинической педиатрии и педиатрии ФПК и ПП, ректор, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (Екатеринбург);*

Редакционный совет:

Краснов В. В. *д. м. н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России (Нижний Новгород);*

Линчак Р. М. *д. м. н., доцент, профессор кафедры поликлинической терапии, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» (Москва);*

Лукушкина Е. Ф. *д. м. н., профессор кафедры факультетской и поликлинической педиатрии, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России (Нижний Новгород);*

Мизерницкий Ю. Л. *д. м. н., профессор, заслуженный работник здравоохранения РФ, зав. отд. хронических воспалительных и аллергических болезней легких НИКИ педиатрии им. акад. Ю. Е. Вельтищева, ФГБОУ ВО «Российский Национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России (Москва);*

Надеев А. П. *д. м. н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск);*

Отарбаев Н. К. *д. м. н., профессор, директор РГП на ПХВ, «Республиканский центр санитарной авиации» Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан (Астана, Казахстан);*

Петровский Ф. И. *д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии, клинической иммунологии и аллергологии, БУ ВО ХМАО-Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия» (Ханты-Мансийск);*

Прошина Л. Г. *д. м. н., профессор, зав. кафедрой морфологии человека, ФГБОУ ВО «Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого» (Великий Новгород);*

Сидорчук Л. П. *д. м. н., профессор, зав. кафедрой семейной медицины, ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет» (Черновцы, Украина);*

Стойко Ю. М. *д. м. н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой хирургии с курсами травматологии, ортопедии и хирургической эндокринологии Института усовершенствования врачей, главный хирург, ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н. И. Пирогова» Минздрава России (Москва);*

Тараканов И. А. *д. б. н., профессор, зав. лабораторией общей патологии кардиореспираторной системы, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» (Москва);*

Тулеутаев Е. Т. *д. м. н., профессор, руководитель отдела педиатрии филиала корпоративного фонда «University Medical Center», Национальный научный центр материнства и детства (Астана, Казахстан);*

Федонюк Л. Я. *д. м. н., профессор, зав. кафедрой медицинской биологии, ГВУЗ «Тернопольский национальный медицинский университет им. И. Я. Горбачевского Министерства здравоохранения Украины» (Тернополь, Украина);*

Царькова С. А. *д. м. н., профессор, зав. кафедрой поликлинической педиатрии и педиатрии ФПК и ПП, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (Екатеринбург).*

VESTNIK SURGU • MEDICINA

Peer-reviewed journal.

16+

Founder and publisher:
Surgut State University.

Published since May, 2008.
4 issues per year.

Publisher's address: pr. Lenina 1, Surgut, Khanty-Mansi Autonomous Okrug – Ugra, Russia, 628412.
The journal is registered in the West-Siberian Federal Service for Supervision of Legislation in Mass Communications and Protection of cultural heritage.

Certificate PI No. FS 17-0690 of 16.05.2007.

The journal is reregistered by the Federal Service for Supervision in the Sphere of Communications, Information Technology and Mass Communications.

Certificate PI No. FS 77-76747 of 06.09.2019.

Chief Editor
Kovalenko L. V. – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Pathophysiology and General Pathology Department

Deputy Chief Editor
Kasparova A. E. – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Pathophysiology and General Pathology Department

Editorial Board:
Aryamkina O. L. – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Internal Diseases Department
Belotserkovtseva L. D. – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Obstetrics, Gynecology and Perinatology Department
Girsh Ya. V. – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Children's Diseases Department
Darvin V. V. – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Surgical Diseases Department
Karpin V. A. – Doctor of Sciences (Medicine), Doctor of Sciences (Philosophy), Professor, Internal Diseases Department
Klimova N. V. – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Multidisciplinary Clinical Education Department
Mazayshvili K. V. – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Surgical Diseases Department
Meshcheryakov V. V. – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Children's Diseases Department
Naumova L. A. – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Pathophysiology and General Pathology Department
Poborsky A. N. – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Physiology Department
Rusak Yu. E. – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Multidisciplinary Clinical Education Department

Translator
Petrova A. V.

Publishing Editor
Khasanova A. Sh.

Editor
Manaeva L. I.

Editorial Board Address:
Ul. Energetikov 22, Surgut, 628412.
Tel.: +7 (3462) 76-30-50. E-mail: anzkasparova@yandex.ru
For manuscript guidelines, please visit https://surgumed.elpub.ru

Layout:
LLC Pechatnymir Surgut
628400, Surgut, Mayakovskogo, 14
Tel.: +7 (3462) 37-56-40, 37-55-40
E-mail: surgut@pm-tipograf.ru

Printed by:
LLC Pechatnymir Surgut
628400, Surgut, Mayakovskogo, 14
Tel.: +7 (3462) 37-56-40, 37-55-40
e-mail: surgut@pm-tipograf.ru

Release date: 20.12.2022. Format: 60 × 84/8.
Conventional printer sheets: 6,97. Publisher sheets: 6,5.
Print run: 1 000 copies, order No. 4396. Free of charge.
Joint The Russian Press catalog index: 15133.

The journal is included in the List of Leading Peer-Reviewed Scientific Journals Published in the RF, which publishes main scientific results of Doctor's and Candidate's theses since 29.03.2022 on the following subject groups: 3.1. – Clinical Medicine; 3.3. – Life Sciences.

The journal is included in the base citation RISC (license agreement with Scientific Electronic Library No. 572-09/2013).

For reprints a reference to Vestnik SurGU. Medicina is obligatory.
© Vestnik SurGU. Medicina
© The authors

Editorial Council:

Batrashov V. A. *Doctor of Sciences (Medicine), Professor of the Department of Chest and Cardiovascular Surgery, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow);*

Goleva O. P. *Doctor of Sciences (Medicine), Professor of the Department of Public Health, Omsk State Medical University (Omsk);*

Gudymovich V. G. *Doctor of Sciences (Medicine), Docent, Head, Department of Chest and Cardiovascular Surgery, N. I Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow);*

Dvoryansky S. A. *Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Obstetrics and Gynecology, Kirov State Medical University, Ministry of Health of Russia (Kirov);*

Dergilev A. P. *Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Radiology, Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia (Novosibirsk);*

Dolgikh V. T. *Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Chief Researcher, V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology (Moscow);*

Dorovskikh G. N. *Doctor of Sciences (Medicine), Docent, Honored Doctor of the Russian Federation; Chief External Expert for Radiodiagnosis of Exigent Conditions, Ministry of Health of Omsk Oblast; Professor of the Department of Radiology, Institute of Postgraduate Education, Prof. V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia (Krasnoyarsk); Professor of the Anesthesiology and Emergency Medicine Department CPE, Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia (Omsk);*

Dosmagambetova R. S. *Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chairman of the Board, Karaganda State Medical University (Karaganda, Kazakhstan);*

Zemlyanoy V. P. *Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of Surgical Diseases Department, I. I. Mechnikov North West State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg);*

Kazachkov E. L. *Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Pathologic Anatomy and Forensic Medicine, South Urals State Medical University, Ministry of Health of Russia (Chelyabinsk);*

Karacheva Yu. V. *Doctor of Sciences (Medicine), Docent, Head, Department of Dermatovenereology with Cosmetology Course and Postgraduate Education named after Prof. V. I. Prokhorenkov, Prof. V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia (Krasnoyarsk);*

Kovaleva Yu. S. *Doctor of Sciences (Medicine), Docent, Head, Department of Dermatovenereology, Cosmetology and Immunology, Altay State Medical University, Ministry of Health of Russia (Barnaul);*

Kovtun O. P. *Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Doctor of Sciences (Medicine), Professor of the Department of Polyclinic Pediatrics and Pediatrics for Continuous Training, Rector, Urals State Medical University, Ministry of Health of Russia (Yekaterinburg);*

Editorial board:

Krasnov V. V. *Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Infectious Diseases Department, Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of Russia (Nizhny Novgorod);*

Linchak R. M. *Doctor of Sciences (Medicine), Docent, Professor of the Outpatient Therapy Department, A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow);*

Lukushkina E. F. *Doctor of Sciences (Medicine), Professor of the Department of Polyclinic Pediatrics, Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of Russia (Nizhny Novgorod);*

Mizernitsky Yu. L. *Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Honored Health Worker of the Russian Federation, Head, Department of Chronic Inflammation and Allergic Lung Deceases, Yu. E. Veltischev Pediatrics Research Clinical Institute, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow);*

Nadeev A. P. *Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Pathologic Anatomy, Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia (Novosibirsk);*

Otarbaev N. K. *Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Director, Republic Air Ambulance Center, Ministry of Health and Social Development, Republic of Kazakhstan (Astana, Kazakhstan);*

Petrovsky F. I. *Doctor of Sciences (Medicine), Professor of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Clinical Immunology Course, Khanty-Mansiysk State Medical Academy (Khanty-Mansiysk);*

Proshina L. G. *Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Human Morphology, Yaroslav-the-Wise Novgorod State University (Veliky Novgorod);*

Sidorchuk L. P. *Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Family Medicine, Bukovina State Medical University (Chernivtsi, Ukraine);*

Stoiko Yu. M. *Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Honored Science Worker of the Russian Federation, Head, Surgery Department with the Course of Traumatology, Orthopedics and Surgical Endocrinology, Extension Course Institute for Medical Practitioners, Surgeon-in-Chief, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow);*

Tarakanov I. A. *Doctor of Sciences (Biology), Professor, Head, General Cardiorespiratory System Pathology Laboratory, Institute of General Pathology and Pathophysiology (Moscow);*

Tuleutaev E. V. *Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Pediatrics, University Medical Center Corporate Foundation Office, National Research Center for Maternity and Childhood (Astana, Kazakhstan);*

Fedonyuk L. Ya. *Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Medical Biology, I. Ya. Gorbachevsky State Medical University, Ukrainian Public Health Ministry (Ternopol, Ukraine);*

Tsarkova S. A. *Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Polyclinic Pediatrics and Pediatrics for Continuous Training, Urals State Medical Academy, Ministry of Health of Russia (Yekaterinburg).*

СОДЕРЖАНИЕ

КОЛОНКА ГЛАВНОГО ЕДАКТОРА 7

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Обзор литературы

Л. Д. Белоцерковцева, А. З. Мурзаева, Т. Д. Илькова, П. А. Иванова
АНАЛИЗ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДОВ БЕРЕМЕННОСТЕЙ ПРИ ПОДСЧЕТЕ ШЕВЕЛЕНИЙ ПЛОДА 8

Шади Х. Р. Сарсур, Н. С. Руднева
ВОЗМОЖНОСТИ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ПСОРИАЗЕ 13

Оригинальное исследование

П. В. Васильев, Б. З. Джафарова
СПОНТАННЫЙ ПНЕВМОМЕДИАСТИНУМ НА ФОНЕ КОРОНАВИРУСНОЙ ПНЕВМОНИИ. ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ 21

В. С. Шелудько, А. Э. Каспарова, Л. В. Коваленко, А. Д. Дели
АНАЛИЗ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА У ЖЕНЩИН С РЕПРОДУКТИВНЫМИ ПОТЕРЯМИ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИИ СРЕДНЕГО ПРИОБЬЯ 27

А. А. Баулин, Л. А. Аверьянова, В. А. Баулин, О. А. Баулина
ВАЖНОСТЬ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО АЛГОРИТМА НА ЭТАПАХ МАРШРУТИЗАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ 36

Клинический случай

Е. А. Васильева, Е. Н. Ефанова, Ю. Э. Русак
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ВЕЗИКУЛО-БУЛЛЕЗНОЙ МНОГОФОРМНОЙ ЭКССУДАТИВНОЙ ЭРИТЕМЫ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ОПИСТОРХОЗНОЙ ИНВАЗИЕЙ 41

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Обзор литературы

И. С. Греков, Е. А. Селезнёв
РАДИАЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННОЕ ПОРАЖЕНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ 46

Оригинальное исследование

А. В. Лемещенко, Н. Н. Бурлов, О. Е. Гурская, И. М. Спивак, А. Н. Жекалов
ПОЛИМОРФНЫЕ ВАРИАНТЫ ГЕНА BDNF (RS6265) И ИХ АССОЦИАЦИЯ С ВЫРАЖЕННОСТЬЮ КОГНИТИВНЫХ ДИСФУНКЦИЙ У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ 54

М. В. Штерн, В. Т. Долгих, А. Н. Кузовлев, Е. В. Шарова
ИНФОРМАТИВНОСТЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ КОННЕКТИВНОСТИ СОСТОЯНИЯ ПОКОЯ ДЛЯ ОЦЕНКИ ДВИГАТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ПОСЛЕ ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ 61

CONTENTS

EDITORIAL 7

CLINICAL MEDICINE

Review

L. D. Belotserkovtseva, A. Z. Murzaeva, T. D. Ilkova, P. A. Ivanova
ANALYZING COURSE OF PREGNANCY AND LABOR OUTCOMES IN FETAL MOVEMENTS COUNTING 8

Shadi Kh. R. Sarsur, N. S. Rudneva
POSSIBILITIES OF PSORIASIS BIOLOGICAL THERAPY 13

Original Research

P. V. Vasilyev, B. Z. Dzhafarova
SPONTANEOUS PNEUMOMEDIASTINUM COMORBID WITH CORONAVIRUS PNEUMONIA. PATIENT MANAGEMENT 21

V. S. Sheludko, A. E. Kasparova, L. V. Kovalenko, A. D. Deli
AN ANALYSIS OF HEART RATE VARIABILITY IN WOMEN LIVING IN THE MIDDLE OB AREA FOLLOWING PREGNANCY LOSS 27

A. A. Baulin, L. A. Averyanova, V. A. Baulin, O. A. Baulina
THE IMPORTANCE OF THE DIAGNOSTIC ALGORITHM IN ROUTING PATIENTS WITH ACUTE PANCREATITIS 36

Clinical Case

E. A. Vasilyeva, E. N. Efanova, Yu. E. Rusak
A CLINICAL CASE OF VESICULAR-BULLOUS ERYTHEMA MULTIFORME ASSOCIATED WITH OPISTHORCHIASIS INVASION 41

LIFE SCIENCES

Review

I. S. Grekov, E. A. Seleznev
RADIATION-INDUCED ENDOTHELIAL DAMAGE 46

Original Research

A. V. Lemeshchenko, N. N. Burlov, O. E. Gurskaya, I. M. Spivak, A. N. Zhekalov
POLYMORPHIC VARIANTS OF THE BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR GENE (RS6265) AND THEIR ASSOCIATION WITH THE SEVERITY OF COGNITIVE DYSFUNCTION IN MILITARY PERSONNEL 54

M. V. Shtern, V. T. Dolgikh, A. N. Kuzovlev, E. V. Sharova
THE VALUE OF RESTING STATE FUNCTIONAL CONNECTIVITY INDICATORS IN ASSESSMENT OF MOTOR FUNCTIONAL SYSTEM AFTER SEVERE TRAUMATIC BRAIN INJURY 61

СОДЕРЖАНИЕ

Т. А. Криволуцкая, А. Б. Макаров
ПОЛИМОРФИЗМ ПРОМОТОРА IL-2 (T330G)
У ВЗРОСЛЫХ С ВЕТРЯНОЙ ОСПОЙ 69

М. А. Нохсорова, Н. В. Борисова, А. М. Аммосова
АМИНОКИСЛОТНЫЙ СОСТАВ МОЧИ У ДЕТЕЙ
С СИНДРОМОМ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ
ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ,
ПРОЖИВАЮЩИХ В ЯКУТИИ 75

В. Н. Цыган, А. В. Лемещенко, А. Е. Трандина,
О. А. Мигутин, А. Е. Ким
АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНА
ACE (RS4646994) СО СНИЖЕНИЕМ ФИЗИЧЕСКОЙ
РАБОТОСПОСОБНОСТИ У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ
ВОЗДУШНО-КОСМИЧЕСКИХ СИЛ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ 81

Экспериментальное исследование

Р. В. Трушникова-Лужбина, С. А. Лукина,
М. Р. Тимофеева
СУРФАКТАНТ И ВОДНЫЙ БАЛАНС ЛЕГКИХ
ПРИ ПОСТИШЕМИЧЕСКОМ ВОССТАНОВЛЕНИИ
МОЗГОВОГО КРОВОТОКА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ 87

CONTENTS

T. A. Krivolutskaya, A. B. Makarov
IL-2 (T330G) PROMOTER POLYMORPHISM
IN ADULTS WITH CHICKENPOX 69

M. A. Nokhsorova, N. V. Borisova, A. M. Ammosova
URINE AMINO ACID PROFILING
IN YAKUTIAN CHILDREN
WITH UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE
TISSUE DYSPLASIA 75

V. N. Tsygan, A. V. Lemeshchenko, A. E. Trandina,
O. A. Migutin, A. E. Kim
ASSOCIATION OF POLYMORPHIC VARIANTS
OF THE ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME
GENE (RS4646994) WITH A DECREASE IN PHYSICAL
PERFORMANCE IN SERVICEMEN OF THE AEROSPACE
FORCES OF THE RUSSIAN FEDERATION 81

Experimental Research

R. V. Trushnikova-Luzhbina, S. A. Lukina,
M. R. Timofeeva
AN EXPERIMENT: SURFACE-ACTIVE AGENT
AND WATER BALANCE IN LUNGS IN POSTISCHEMIC
CEREBRAL BLOOD FLOW RESTORATION 87

ДОРОГИЕ КОЛЛЕГИ, ЧИТАТЕЛИ И АВТОРЫ СТАТЕЙ ЖУРНАЛА «ВЕСТНИК СУРГУ. МЕДИЦИНА»!

Приветствую вас, дорогие друзья – наши читатели и авторы. Представляю четвертый в этом году и уже 54-й со дня основания выпуск журнала.

Служить высшим человеческим ценностям, важнейшими их которых являются сохранение жизни и здоровья наших пациентов с помощью самых современных технологий на стыке медицинской практики и фундаментальной науки, воплощённых в самых передовых разработках для нашей отрасли во главе с квалифицированными специалистами широкого профиля, которые трудятся на благо наших пациентов – благородная цель, и роль научно-практического медицинского журнала в ее достижении неоценима.

В статьях этого выпуска обсуждаются вопросы клинической и фундаментальной медицины. Раздел «Клиническая медицина» открывают две обзорные статьи: первая – с анализом течения и исходов беременностей при подсчете шевелений плода (Сургут); вторая – о диагностике и возможностях биологической терапии при псориазе (Тула). Продолжают раздел публикации врачей хирургов из Ханты-Мансийска о тактике ведения пациентов при спонтанном пневмомедиастинуме на фоне коронавирусной пневмонии, врачей из Сургута – с анализом вариабельности ритма сердца у женщин с репродуктивными потерями, коллег из Пензы – о необходимости совершенствования диагностического алгоритма при госпитализации пациентов с острым панкреатитом, и завершает раздел описание интересного клинического случая везикуло-буллезной многоформной экссудативной эритемы, ассоциированной с описторхозной инвазией (Сургут).

В разделе «Медико-биологические науки» публикуется обзор литературы о механизмах патогенеза радиационно-индуцированных поражений эндотелия при лучевой терапии у пациентов с онкологическими заболеваниями (Донецк). Молекулярно-генетические исследования широко внедряются в медицинскую практику, что подтверждает целая серия оригинальных работ: влияние полиморфных вариантов гена BDNF (rs6265) при оценке когнитивных дисфункций и ассоциация полиморфных вариантов гена ACE (rs4646994) со снижением работоспособности у военнослужащих в условиях полярной гипоксии (Санкт-Петербург); полиморфизм промотора IL-2 (T330G) у взрослых с ветряной оспой (Чита); аминокислотный состав мочи у детей с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани (Якутия); изучение двигательных функций у пациентов после тяжелой черепно-мозговой травмы с помощью функциональной коннективности в состоянии покоя (Москва). Завершает номер публикация ученых из Ижевска о результатах экспериментальных исследований сурфактантной системы и водного баланса легких при постишемическом восстановлении мозгового кровотока.

В заключение выражаю благодарность всем авторам статей этого выпуска журнала и приглашаю к сотрудничеству научных работников и практикующих врачей.

Л. В. Коваленко,
главный редактор журнала «Вестник СурГУ. Медицина», доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патофизиологии и общей патологии, директор Медицинского института, БУ ВО «Сургутский государственный университет»

Обзорная статья
УДК 618.2-071.4
doi: 10.34822/2304-9448-2022-4-8-12

АНАЛИЗ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДОВ БЕРЕМЕННОСТЕЙ ПРИ ПОДСЧЕТЕ ШЕВЕЛЕНИЙ ПЛОДА

Лариса Дмитриевна Белоцерковцева[1], Айгуль Зайнутдиновна Мурзаева[2]✉, Татьяна Дмитриевна Илькова[3], Полина Александровна Иванова[4]

[1, 2, 3, 4]Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

[1, 2, 3, 4]Сургутский окружной клинический центр охраны материнства и детства, Сургут, Россия

[1]info@surgut-kpc.ru, https://orcid.org/0000-0001-6995-4863

[2]aigul3161@yandex.ru✉, https://orcid.org/0000-0003-2138-0682

[3]tanya.b_tanya_tanya1998@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-3706-5572

[4]pony-polly@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-1431-8103

Аннотация. Цель – оценить по данным литературы роль подсчета шевелений плода как способа определения показаний для родоразрешения. **Материалы и методы.** Поиск научной литературы проведен в базах данных Web of Science, Medline, PubMed и РИНЦ. **Результаты.** Установлено, что подсчет шевелений плода, несмотря на то, что он является косвенным методом оценки состояния плода, улучшает перинатальный исход и снижает процент мертворождений.

Ключевые слова: шевеления плода, подсчет шевелений, беременность, перинатальная смертность

Шифр специальности: 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Для цитирования: Белоцерковцева Л. Д., Мурзаева А. З., Илькова Т. Д., Иванова П. А. Анализ течения и исходов беременностей при подсчете шевелений плода // Вестник СурГУ. Медицина. 2022. № 4 (54). С. 8–12. DOI 10.34822/2304-9448-2022-4-8-12.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время не существует абсолютно достоверного метода диагностики внутриутробного состояния плода во время беременности, поэтому необходим комплексный и рациональный подход, многофакторная оценка, включающая в себя все параметры деятельности плода [1]. Одним из таких показателей функционального состояния плода являются шевеления. Восприятие матерью движений плода является старейшим и наиболее часто используемым методом оценки самочувствия плода [2], технически несложен и не требует материальных затрат. Данный метод следует рассматривать в качестве скринингового, так как он не является специфичным для определенной патологии, а отражает жизнеспособность плода в целом.

Характер движений плода определяется его неврологическим развитием и метаболическим состоянием [3]. Ранние исследования показали, что поведенческие характеристики нормального плода меняются на протяжении всей беременности, причем периоды покоя варьируются в среднем от шести минут во втором триместре до 37 минут – в конце третьего [4]. Было высказано предположение, что сокращение движений связано с улучшением координации плода из-за неврологической зрелости в дополнение к уменьшению количества амниотической жидкости и внутриматочного пространства [5]. По некоторым данным известно, что существуют паттерны и физиологические предпосылки для движений плода в определенной последовательности. При дисфункции головного мозга, связанной с развитием, общие движения плода изменяют свою последовательность и полноту, что свидетельствует о дисфункции нервной системы [6].

Характер движений также меняется в течение дня, при этом заметно повышается активность плода вечером по сравнению с таковой днем [7]. Отмечено, что у плода, находящегося в активном состояния, заметно возрастает частота сердечных сокращений, нежели у плода в состоянии покоя [8].

В настоящее время единственным практическим способом количественной оценки движений плода является восприятие матери.

Цель – оценить по данным литературы роль подсчета шевелений плода как способа определения показаний для родоразрешения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен поиск научной литературы в базах данных Web of Science, Medline, PubMed и РИНЦ по следующим ключевым словам: шевеление плода, подсчет шевелений, родоразрешение, приложение для подсчета шевелений и анализ отражающих различные аспекты данной темы статей.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На способность матери воспринимать движения плода могут повлиять такие факторы, как гестационный возраст, паритет, ожирение и локализация плаценты. В качестве ограничивающего фактора стоит рассматривать ранние сроки беременности. Повторнородящая женщина может почувствовать шевеления на 16-й неделе беременности, тогда как перво-

родящая женщина может ничего не почувствовать до 20–22 недель. Клиницисты рекомендуют начинать это наблюдение примерно на 28-й неделе беременности и продолжать на протяжении всего срока [9].

На сегодняшний день существует несколько методов подсчета шевелений плода. M. Kamalifard и соавт. [10] сравнили прогностическую ценность двух наиболее распространенных методов подсчета движений плода, включающих «подсчет десяти движений плода за два часа» и «подсчет трех движений плода за один час» и установили, что существует значительная взаимосвязь между двумя методами подсчета движений плода матерью и биофизическим профилем. Оба теста для подсчета движений плода со 100 %-й чувствительностью и 96 %-й специфичностью предсказывали результаты теста биофизического профиля. Очевидно, что использование теста для подсчета движений плода может быть полезно для прогнозирования здоровья плода.

При подсчете шевелений плода женщина может обнаружить как увеличение частоты движений плода, так и их уменьшение. Усиление движений плода женщины отмечали в основном в сроке 31–39 недель. Вероятно, это связано с тем, что увеличение веса плода происходит ускоренно именно в этот период. Кроме того, C. Huang и соавт. [11] в своем исследовании обнаружили корреляционную связь между увеличением количества движений плода и рождением крупновесных детей, особенно когда гестационный возраст составлял более 37 недель.

Согласно результатам E. Saastad и соавт. [12] и R. Cartmill и соавт. [13] лишний вес матери может оказать негативное влияние на двигательные движения плода, однако исследованием B. Bradford и соавт. [14] данная связь не доказана. У женщин с лишним весом не было снижено восприятие движений плода, при этом исход беременности был хуже, чем у женщин без лишнего веса, включая мертворождение.

Уменьшение движений плода рассматривают как маркер различных неблагоприятных неонатальных исходов. В группе беременных со сниженной двигательной активностью плода чаще встречались такие неблагоприятные исходы родов, как оценка по шкале Апгар менее 7 баллов на 5-й минуте, госпитализация детей в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), а также оперативное родоразрешение. По мнению авторов, данная связь имеет плацентарный генез, т. к. группа со сниженной активностью шевелений плода характеризовалась более высокой частотой массы плаценты < 10 процентиля, более высокой частотой поражений сосудистой мальперфузии у матери. Таким образом, снижение частоты шевелений плода можно рассматривать как предиктор плацентарной недостаточности, которая еще не достигла «порога» известных синдромов, таких как задержка роста плода, преэклампсия, преждевременные роды [13, 15].

Сходные данные были получены в исследовании F. Bellussi [16], которое показало, что частота мертворождений, задержки роста плода, плацентарной недостаточности, врожденных аномалий развития статистически достоверно увеличивается при уменьшении шевелений плода. К таким же выводам пришли L. Daly и соавт. [17], отметив, что повышенная бдительность в отношении восприятия шевелений плода матерью снижает частоту мертворождений.

По некоторым данным, подсчет движений плода – единственный метод дородового тестирования, который показывает эффект в снижении перинатальной смертности [18]. При проведении международного интернет-опроса J. Warland и соавт. [19], включающего 1 714 женщин, переживших поздние мертворождения, было отмечено, что 30–55 % женщин, которые испытали эпизод снижения движений плода в течение недели, могут столкнуться с мертворождением, 30,5 % женщин сообщили, что они испытывали значительно меньшее количество движений плода до мертворождения [20].

Review article

ANALYZING COURSE OF PREGNANCY AND LABOR OUTCOMES IN FETAL MOVEMENTS COUNTING

Larisa D. Belotserkovtseva[1], Aigul Z. Murzaeva[2]✉, Tatyana D. Ilkova[3], Polina A. Ivanova[4]

[1, 2, 3, 4]Surgut State University, Surgut, Russia

[1, 2, 3, 4]Surgut District Clinical Center of Maternity and Childhood Health Care, Surgut, Russia

[1]info@surgut-kpc.ru, https://orcid.org/0000-0001-6995-4863

[2]aigul3161@yandex.ru✉, https://orcid.org/0000-0003-2138-0682

[3]tanya.b_tanya_tanya1998@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-3706-5572

[4]pony-polly@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-1431-8103

Abstract. The study aims to evaluate the diagnostic value of fetal movements counting for labor outcomes based on the literature review. **Materials and methods.** The scientific literature was searched in the Web of Science, Medline, PubMed, and RSCI databases. **Results.** Despite being an indirect diagnostic method, fetal movement counting improves pregnancy outcomes and lowers the stillbirth rate.

Keywords: fetal movement, movement counting, pregnancy, perinatal mortality

Code: 3.1.4. Obstetrics and Gynaecology.

For citation: Belotserkovtseva L. D., Murzaeva A. Z., Ilkova T. D., Ivanova P. A. Analyzing Course of Pregnancy and Labor Outcomes in Fetal Movements Counting // Vestnik SurGU. Medicina. 2022. No. 4 (54). P. 8–12. DOI 10.34822/2304-9448-2022-4-8-12.

C. M. McCarthy и соавт. [21] в контрольном исследовании, включавшем 275 женщин, поступивших в отделение неотложной помощи с жалобами на уменьшение количества шевелений плода, сравнили их с контрольной группой из 265 женщин без жалоб на снижение шевелений. Была выявлена частота мертворождений в 10,6 % случаев поступления в ОРИТ в группе женщин со снижением двигательной активности плода по сравнению с 7,2 % – в контрольной группе беременности.

В контрольном исследовании 2017 г. A. Heazell и соавт. [22] женщины, пережившие мертворождение (n = 153), реже проверяли движения плода во время беременности, реже получали рекомендации от медицинского работника и чаще сталкивались с уменьшением числа движений в течение предшествующих двух недель или единичный эпизод чрезмерных движений плода, описанный как «дикий» или «бешеный», чем у женщин, родивших живого ребенка (n = 480). В другом исследовании «случай – контроль», проведенном A. Heazell и соавт. [23] в 2018 г., изучали связь между воспринимаемыми матерью движениями плода (частота, интенсивность, сила движений, икота) и мертворождением плода путем сравнения восприятия движений плода у женщин, переживших позднюю мертворождаемость (n = 291) с контрольной группой женщин (n = 733) с аналогичным сроком беременности, у которых родился живой ребенок. Они обнаружили, что увеличение силы или частоты движений коррелирует с более низким риском мертворождения в отличие от неизменного их объема, и что уменьшение силы или частоты движений плода было связано с повышенным риском позднего мертворождения, особенно если оно было повторяющимся явлением. Кроме того, было отмечено, что единичный эпизод активной деятельности плода также ассоциируется с повышенным риском мертворождения. Ежедневное присутствие икоты плода, по-видимому, защищает от мертворождения. B. Bradford и соавт. [24] исследованием «случай – контроль» связи между качеством и характером движений плода с поздним мертворождением установили, что изменения в движении плода, такие как снижение силы и частоты движений плода, а также спокойствие плода в ночные часы чаще всего наблюдались у женщин с мертворождениями.

В ретроспективном когортном исследовании I. Sterpu и соавт. [25] были изучены исходы 3 243 беременностей, протекавших со сниженными движениями плода. Авторы пришли к выводу, что риск мертворождения при беременности со сниженными движениями плода в пять раз выше, чем при нормальной беременности, кроме того, в этой выборке женщин чаще встречалась низкая оценка по шкале Апгар < 7 на 5-й минуте (3,3 %), низкий уровень pH в пуповинной крови (2,9 %) и большее количество детей пришлось поместить в ОРИТ (3,9 %).

В популяционном исследовании, проведенном S. Koshida и соавт. [26], были выявлены основные причины предотвратимых мертворождений, в том числе несвоевременное обращение беременных женщин со слабым движением плода в больницу и был сделан вывод о том, что необходимо просвещение беременных женщин, а также улучшение акушерской помощи для предотвращения мертворождений.

В систематическом обзоре B. A. Winje и соавт. [27] показано, что женщины, которые использовали подсчет движений плода один раз в неделю или чаще, имели меньше мертворождений на 21 %, чем женщины в контрольной группе. Разница не была статистически значимой, однако косвенные данные свидетельствуют о том, что вмешательство в процесс подсчета движений плода улучшает перинатальный результаты, поскольку случаи мертворождения уменьшились в группе женщин с подсчетом движений плода в течение периода беременности.

Исследованием A. Akselsson и соавт. [28] установлено, что благодаря повышению осведомленности женщины о шевелениях плода, индукция родов и кесарево сечение сократились, кроме того, частота рождения детей малого гестационного возраста также уменьшилась.

Однако имеются сведения об отсутствии связи между снижением шевелений плода и неблагоприятными исходами беременности и родов. Например, L. Mangesi [29] проводил оценку исходов у женщин с неосложненной беременностью в группе с рутинным проведением подсчетов шевелений плода и в группе «с подсчетом до 10» (метод Кардиффа). В результате ни в одной группе в исходах не было перинатальной смертности и признаков тяжелого состояния новорожденных, а также различий между группами по частоте кесарева сечения, однако отмечено снижение тревожности матери относительно состояния плода и уменьшение частоты посещений женщинами лечебных учреждений.

В других исследованиях также рассматривается косвенная связь подсчета шевелений плода и психоэмоционального состояния матери. Некоторые авторы отмечают, что общее состояние здоровья матери улучшилось после подсчета движений плода по сравнению с контрольной группой, в которой подсчет не проводился [30]. В других исследованиях влияние мониторинга шевелений плода на улучшение состояния здоровья матери не обнаружено, однако выявлена зависимость между подсчетом движений плода и усилением эмоциональной связи матери с ребенком [31].

Имеются сообщения об отрицательном влиянии подсвета шевелений плода на течение и исходы родов. По мнению S. Gidlöf [32], повышенная настороженность в оценке подсчета движений плода не оказывала влияния на частоту мертворождений. Кроме того, активный подсчет шевелений плода во время беременности вероятно может привести к увеличению частоты кесаревых сечений, индукций родов, а также задержке пребывания новорожденных в медучреждении. Несмотря на то, что подсчет шевелений плода во время беременности не повлиял на общую перинатальную смертность, неонатальная смертность в течение 7 дней после родов была выше, чем в контрольной группе. Авторами был сделан вывод, что повышенная настороженность в оценке подсчетов движений плода может быть не только безрезультатной, но и негативной. К подобным выводам в своем исследовании пришли K. Walker и соавт. [33].

При использовании технологии мониторинга движений плода и оценке 24 мобильных приложений по подсчету шевелений плода, в которых отсутствовали рекомендации для женщин, у которых наблюдается снижение шевеления, отмечена важность информации о движениях плода для каждой беременной женщины [17, 34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, подсчет шевелений плода является косвенным методом оценки состояния плода, результаты которого полностью зависят от подхода женщины к данному вопросу. Однако нельзя не отметить его важность в прогнозе исходов беременности и пре-

дотвращении перинатальной смертности. Все методы подсчета, используемые на сегодняшний день, одинаково эффективны.

Результаты данного обзора позволяют предположить, что существует корреляция между частотой мертворождений и изменением количества движений плода и качества движений плода в предшествующие недели. Возможно необходим поиск существенных компонентов методов повышения осведомленности о движениях плода и причин противоречий результатов в опубликованных исследованиях, при том что многочисленные данные подтверждают улучшение исхода беременности, когда женщины знают о движении плода.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Мочалова М. Н., Пономарева Ю. Н., Мудров В. А. и др. Современные методы диагностики внутриутробного состояния плода // Астрахан. мед. журн. 2015. № 3. С. 15–26.
2. Frøen J. F., Heazell A. E. P., Tveit J. V. H. et al. Fetal Movement Assessment // Semin Perinatol. 2008. Vol. 32, Is. 4. P. 243–246. DOI 10.1053/j.semperi.2008.04.004.
3. Lai J., Nowlan N. C., Vaidyanathan R., Shaw C. J., Lees C. C. Fetal Movements as a Predictor of Health // Acta Obstet Gynecol Scand. 2016. Vol. 95, Is. 9. P. 968–975. DOI 10.1111/aogs.12944.
4. Nijhuis J. G., Prechtl H. F. R., Martin C. B. Jr., Bots R. S. G. M. Are there Behavioural States in the Human Fetus? // Early Hum Dev. 1982. Vol. 6, Is. 2. P. 177–195.
5. Rayburn W. F. Fetal Body Movement Monitoring // Obstet Gynecol Clin North Am. 1990. Vol. 17, Is. 1. P. 95–110.
6. Einspieler C., Prayer D., Marschik P. B. Fetal Movements: The Origin of Human Behaviour // Dev Med Child Neurol. 2021. Vol. 63, Is. 10. P. 1142–1148. DOI 10.1111/dmcn.14918.
7. Zizzo A. R., Kirkegaard I., Hansen J., Uldbjerg N., Mølgaard H. Fetal Heart Rate Variability Is Affected by Fetal Movements: A Systematic Review // Front Physiol. 2020. Vol. 11. P. 578898. DOI 10.3389/fphys.2020.578898.
8. Akselsson A., Georgsson S., Lindgren H. et al. Women's Attitudes, Experiences and Compliance Concerning the Use of Mindfetalness – A Method for Systematic Observation of Fetal Movements in Late Pregnancy // BMC Pregnancy Childbirth. 2017. Vol. 17. P. 359. DOI 10.1186/s12884-017-1548-5.
9. Bryant J., Jamil R. T., Thistle J. Fetal Movement // StatPearls. 2022. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470566/ (accessed: 12.10.2022).
10. Kamalifard M., Abbasalizadeh S., Ghojazadeh M., Ghatreh Samani F., Rabiei L. Diagnostic Value of Fetal Movement Counting by Mother and the Optimal Recording Duration // J Caring Sci. 2013. Vol. 2, Is. 2. P. 89–95. DOI 10.5681/jcs.2013.011.
11. Huang C., Han W., Fan Y. Correlation Study between Increased Fetal Movement during the Third Trimester and Neonatal Outcome // BMC Pregnancy Childbirth. 2019. Vol. 19, Is. 1. P. 467. DOI 10.1186/s12884-019-2637-4.
12. Holm Tveit J. V., Saastad E., Stray-Pedersen B., Børdahl P. E., Frøen J. F. Maternal Characteristics and Pregnancy Outcomes in Women Presenting with Decreased Fetal Movements in Late Pregnancy // Acta Obstet Gynecol Scand. 2009. Vol. 88, Is. 12. P. 1345–1351. DOI 10.3109/00016340903348375.
13. Tuffnell D. J., Cartmill R. S. V., Lilford R. J. Fetal Movements; Factors Affecting Their Perception // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1991. Vol. 39, Is. 3. P. 165–167. DOI 10.1016/0028-2243(91)90052-m.
14. Bradford B. F., Thompson J. M. D., Heazell A. E. P., Mccowan L. M. E., McKinlay C. J. D. Understanding the Associations and Significance of Fetal Movements in Overweight or Obese Pregnant Women: A Systematic Review // Acta Obstet Gynecol Scand. 2018. Vol. 97, Is. 1. P. 13–24. DOI 10.1111/aogs.13250.
15. Bekiou A., Gourounti K. Reduced Fetal Movements and Perinatal Mortality // Mater Sociomed. 2020. Vol. 32, Is. 3. P. 227–234. DOI 10.5455/msm.2020.32.227-234.
16. Bellussi F., Po' G., Livi A. et al. Fetal Movement Counting and Perinatal Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis // Obstet Gynecol. 2020. Vol. 135, Is. 2. P. 453–462. DOI 10.1097/AOG.0000000000003645.
17. Daly L. M., Boyle F. M., Gibbons K. et al. Mobile Applications Providing Guidance about Decreased Fetal Movement: Review and

REFERENCES

1. Mochalova M. N., Ponomareva Yu. N., Mudrov V. A. et al. Modern Methods of Diagnostics of Intrauterine Fetal Condition // Astrakhan Medical Journal. 2015. No. 3. P. 15–26. (In Russian).
2. Frøen J. F., Heazell A. E. P., Tveit J. V. H. et al. Fetal Movement Assessment // Semin Perinatol. 2008. Vol. 32, Is. 4. P. 243–246. DOI 10.1053/j.semperi.2008.04.004.
3. Lai J., Nowlan N. C., Vaidyanathan R., Shaw C. J., Lees C. C. Fetal Movements as a Predictor of Health // Acta Obstet Gynecol Scand. 2016. Vol. 95, Is. 9. P. 968–975. DOI 10.1111/aogs.12944.
4. Nijhuis J. G., Prechtl H. F. R., Martin C. B. Jr., Bots R. S. G. M. Are there Behavioural States in the Human Fetus? // Early Hum Dev. 1982. Vol. 6, Is. 2. P. 177–195.
5. Rayburn W. F. Fetal Body Movement Monitoring // Obstet Gynecol Clin North Am. 1990. Vol. 17, Is. 1. P. 95–110.
6. Einspieler C., Prayer D., Marschik P. B. Fetal Movements: The Origin of Human Behaviour // Dev Med Child Neurol. 2021. Vol. 63, Is. 10. P. 1142–1148. DOI 10.1111/dmcn.14918.
7. Zizzo A. R., Kirkegaard I., Hansen J., Uldbjerg N., Mølgaard H. Fetal Heart Rate Variability Is Affected by Fetal Movements: A Systematic Review // Front Physiol. 2020. Vol. 11. P. 578898. DOI 10.3389/fphys.2020.578898.
8. Akselsson A., Georgsson S., Lindgren H. et al. Women's Attitudes, Experiences and Compliance Concerning the Use of Mindfetalness – A Method for Systematic Observation of Fetal Movements in Late Pregnancy // BMC Pregnancy Childbirth. 2017. Vol. 17. P. 359. DOI 10.1186/s12884-017-1548-5.
9. Bryant J., Jamil R. T., Thistle J. Fetal Movement // StatPearls. 2022. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470566/ (accessed: 12.10.2022).
10. Kamalifard M., Abbasalizadeh S., Ghojazadeh M., Ghatreh Samani F., Rabiei L. Diagnostic Value of Fetal Movement Counting by Mother and the Optimal Recording Duration // J Caring Sci. 2013. Vol. 2, Is. 2. P. 89–95. DOI 10.5681/jcs.2013.011.
11. Huang C., Han W., Fan Y. Correlation Study between Increased Fetal Movement during the Third Trimester and Neonatal Outcome // BMC Pregnancy Childbirth. 2019. Vol. 19, Is. 1. P. 467. DOI 10.1186/s12884-019-2637-4.
12. Holm Tveit J. V., Saastad E., Stray-Pedersen B., Børdahl P. E., Frøen J. F. Maternal Characteristics and Pregnancy Outcomes in Women Presenting with Decreased Fetal Movements in Late Pregnancy // Acta Obstet Gynecol Scand. 2009. Vol. 88, Is. 12. P. 1345–1351. DOI 10.3109/00016340903348375.
13. Tuffnell D. J., Cartmill R. S. V., Lilford R. J. Fetal Movements; Factors Affecting Their Perception // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1991. Vol. 39, Is. 3. P. 165–167. DOI 10.1016/0028-2243(91)90052-m.
14. Bradford B. F., Thompson J. M. D., Heazell A. E. P., Mccowan L. M. E., McKinlay C. J. D. Understanding the Associations and Significance of Fetal Movements in Overweight or Obese Pregnant Women: A Systematic Review // Acta Obstet Gynecol Scand. 2018. Vol. 97, Is. 1. P. 13–24. DOI 10.1111/aogs.13250.
15. Bekiou A., Gourounti K. Reduced Fetal Movements and Perinatal Mortality // Mater Sociomed. 2020. Vol. 32, Is. 3. P. 227–234. DOI 10.5455/msm.2020.32.227-234.
16. Bellussi F., Po' G., Livi A. et al. Fetal Movement Counting and Perinatal Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis // Obstet Gynecol. 2020. Vol. 135, Is. 2. P. 453–462. DOI 10.1097/AOG.0000000000003645.
17. Daly L. M., Boyle F. M., Gibbons K. et al. Mobile Applications Providing Guidance about Decreased Fetal Movement: Review and

Content Analysis // Women Birth. 2019. Vol. 32, Is. 3. P. e289–e296. DOI 10.1016/j.wombi.2018.07.020.
18. Frøen J. F. A Kick from within – Fetal Movement Counting and the Cancelled Progress in Antenatal Care // J Perinat Med. 2004. Vol. 32, Is. 1. P. 13–24. DOI 10.1515/JPM.2004.003.
19. STARS Consortium, Warland J., O'Brien L. M., Heazell A. E. P., Mitchell E. A. For the Stillbirth Consortium. An International Internet Survey of the Experiences of 1,714 Mothers with a Late Stillbirth: The STARS Cohort Study // BMC Pregnancy Childbirth. 2015. Vol. 15. P. 172.
20. Frøen J. F., Heazell A. E., Tveit J. V. et al. Fetal Movement Assessment // Semin Perinatol. 2008. Vol. 32, Is. 4. P. 243–246. DOI 10.1053/j.semperi.2008.04.004.
21. McCarthy C. M., Meaney S., O'Donoghue K. Perinatal Outcomes of Reduced Fetal Movements: A Cohort Study // BMC Pregnancy and Childbirth. 2016. Vol. 16. P. 169.
22. Heazell A. E. P., Warland J., Tomasina S. et al. Stillbirth Is Associated with Perceived Alterations in Fetal Activity – Findings from an International Case Control Study // BMC Pregnancy and Childbirth. 2017. Vol. 17. P. 369.
23. Heazell A. E. P., Budd J., Li M. et al. Alterations in Maternally Perceived Fetal Movement and Their Association with Late Stillbirth: Findings from the Midland and North of England Stillbirth: Case-Control Study // BMJ Open. 2018. Vol. 8, Is. 7. P. e020031.
24. Bradford B. F., Cronin R. S., McCowan L. M. E. et al. Association between Maternally Perceived Quality and Pattern of Fetal Movements and Late Stillbirth // Scientific Reports. 2019. Vol. 9. P. 9815.
25. Sterpu I., Pilo C., Koistinen I. S. et al. Risk Factors for Poor Neonatal Outcome in Pregnancies with Decreased Fetal Movements // Acta Obstet Gynecol Scand. 2020. Vol. 99, Is. 8. P. 1014–1021.
26. Koshida S., Ono T., Tsuji S. et al. Excessively Delayed Maternal Reaction after Their Perception of Decreased Fetal Movements in Stillbirths: Population-Based Study in Japan // Women Birth. 2017. Vol. 30, Is. 6. P. 468–471.
27. Winje B. A., Wojcieszek A. M., Gonzalez-Angulo L. Y. et al. Interventions to Enhance Maternal Awareness of Decreased Fetal Movement: A Systematic Review // BJOG. 2016. Vol. 123, Is. 6. P. 886–898.
28. Akselsson A., Lindgren H., Skokic V., Rådestad I. A Decrease in Cesarean Sections and Labor Inductions among Swedish Women by Awareness of Fetal Movements with the Mindfetalness Method // BMC Pregnancy Childbirth. 2020. Vol. 20. P. 577. DOI 10.1186/s12884-020-03268-1.
29. Mangesi L., Hofmeyr G. J., Smith V., Smyth R. M. D. Fetal Movement Counting for Assessment of Fetal Wellbeing // Cochrane Database Syst Rev. 2015. No. 10. P. CD004909. DOI 10.1002/14651858.CD004909.pub3.
30. Delaram M., Soltani Poor F., Jafarzadeh L. Effects of Fetal Movement Counting on Mental Health of Mother in Third Trimester: A Randomized Controlled Trial // Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility. 2015. Vol. 18, Is. 139. P. 8–14.
31. Abasi E., Tafaoli M., Esmaeili H., Hasanabadi H. The Effect of Maternal-Fetal Attachment Education on Maternal Mental Health // Turk J Med Sci. 2013. Vol. 43, No. 5. P. 815–820.
32. Gidlöf S. When Will We Stop Encouraging Awareness of Fetal Movements? // Acta Obstet Gynecol Scand. 2019. Vol. 98, Is. 2. P. 137–138. DOI 10.1111/aogs.13517.
33. Walker K. F., Thornton J. G. Encouraging Awareness of Fetal Movements Is Harmful // Lancet. 2018. Vol. 392, Is. 10158. P. 1601–1602.
34. Flenady V., Ellwood D., Bradford B. et al. Beyond the Headlines: Fetal Movement Awareness Is an Important Stillbirth Prevention Strategy // Women Birth. 2019. Vol. 32, Is. 1. P. 1–2.

Content Analysis // Women Birth. 2019. Vol. 32, Is. 3. P. e289–e296. DOI 10.1016/j.wombi.2018.07.020.
18. Frøen J. F. A Kick from within – Fetal Movement Counting and the Cancelled Progress in Antenatal Care // J Perinat Med. 2004. Vol. 32, Is. 1. P. 13–24. DOI 10.1515/JPM.2004.003.
19. STARS Consortium, Warland J., O'Brien L. M., Heazell A. E. P., Mitchell E. A. For the Stillbirth Consortium. An International Internet Survey of the Experiences of 1,714 Mothers with a Late Stillbirth: The STARS Cohort Study // BMC Pregnancy Childbirth. 2015. Vol. 15. P. 172.
20. Frøen J. F., Heazell A. E., Tveit J. V. et al. Fetal Movement Assessment // Semin Perinatol. 2008. Vol. 32, Is. 4. P. 243–246. DOI 10.1053/j.semperi.2008.04.004.
21. McCarthy C. M., Meaney S., O'Donoghue K. Perinatal Outcomes of Reduced Fetal Movements: A Cohort Study // BMC Pregnancy and Childbirth. 2016. Vol. 16. P. 169.
22. Heazell A. E. P., Warland J., Tomasina S. et al. Stillbirth Is Associated with Perceived Alterations in Fetal Activity – Findings from an International Case Control Study // BMC Pregnancy and Childbirth. 2017. Vol. 17. P. 369.
23. Heazell A. E. P., Budd J., Li M. et al. Alterations in Maternally Perceived Fetal Movement and Their Association with Late Stillbirth: Findings from the Midland and North of England Stillbirth: Case-Control Study // BMJ Open. 2018. Vol. 8, Is. 7. P. e020031.
24. Bradford B. F., Cronin R. S., McCowan L. M. E. et al. Association between Maternally Perceived Quality and Pattern of Fetal Movements and Late Stillbirth // Scientific Reports. 2019. Vol. 9. P. 9815.
25. Sterpu I., Pilo C., Koistinen I. S. et al. Risk Factors for Poor Neonatal Outcome in Pregnancies with Decreased Fetal Movements // Acta Obstet Gynecol Scand. 2020. Vol. 99, Is. 8. P. 1014–1021.
26. Koshida S., Ono T., Tsuji S. et al. Excessively Delayed Maternal Reaction after Their Perception of Decreased Fetal Movements in Stillbirths: Population-Based Study in Japan // Women Birth. 2017. Vol. 30, Is. 6. P. 468–471.
27. Winje B. A., Wojcieszek A. M., Gonzalez-Angulo L. Y. et al. Interventions to Enhance Maternal Awareness of Decreased Fetal Movement: A Systematic Review // BJOG. 2016. Vol. 123, Is. 6. P. 886–898.
28. Akselsson A., Lindgren H., Skokic V., Rådestad I. A Decrease in Cesarean Sections and Labor Inductions among Swedish Women by Awareness of Fetal Movements with the Mindfetalness Method // BMC Pregnancy Childbirth. 2020. Vol. 20. P. 577. DOI 10.1186/s12884-020-03268-1.
29. Mangesi L., Hofmeyr G. J., Smith V., Smyth R. M. D. Fetal Movement Counting for Assessment of Fetal Wellbeing // Cochrane Database Syst Rev. 2015. No. 10. P. CD004909. DOI 10.1002/14651858.CD004909.pub3.
30. Delaram M., Soltani Poor F., Jafarzadeh L. Effects of Fetal Movement Counting on Mental Health of Mother in Third Trimester: A Randomized Controlled Trial // Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility. 2015. Vol. 18, Is. 139. P. 8–14.
31. Abasi E., Tafaoli M., Esmaeili H., Hasanabadi H. The Effect of Maternal-Fetal Attachment Education on Maternal Mental Health // Turk J Med Sci. 2013. Vol. 43, No. 5. P. 815–820.
32. Gidlöf S. When Will We Stop Encouraging Awareness of Fetal Movements? // Acta Obstet Gynecol Scand. 2019. Vol. 98, Is. 2. P. 137–138. DOI 10.1111/aogs.13517.
33. Walker K. F., Thornton J. G. Encouraging Awareness of Fetal Movements Is Harmful // Lancet. 2018. Vol. 392, Is. 10158. P. 1601–1602.
34. Flenady V., Ellwood D., Bradford B. et al. Beyond the Headlines: Fetal Movement Awareness Is an Important Stillbirth Prevention Strategy // Women Birth. 2019. Vol. 32, Is. 1. P. 1–2.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ
Л. Д. Белоцерковцева – доктор медицинских наук, профессор, главный врач.
А. З. Мурзаева – преподаватель.
Т. Д. Илькова – клинический ординатор.
П. А. Иванова – клинический ординатор.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS
L. D. Belotserkovtseva – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chief Medical Officer.
A. Z. Murzaeva – Lecturer.
T. D. Ilkova – Resident Medical Officer.
A. P. Ivanova – Resident Medical Officer.

Обзорная статья
УДК 616.517
doi: 10.34822/2304-9448-2022-4-13-20

ВОЗМОЖНОСТИ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ПСОРИАЗЕ

Шади Х. Р. Сарсур[1]✉, Наталья Сергеевна Руднева[2]
[1, 2]Тульский областной клинический кожно-венерологический диспансер, Тула, Россия
[1]Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова, Нальчик, Россия
[2]Тульский государственный университет, Тула, Россия
[1]Dr.shadi.sarsour@gmail.com✉, https://orcid.org/0000-0002-9565-5469
[2]Natalya.Rudneva@8tularegion.ru, https://orcid.org/0000-0002-0621-5518

Аннотация. Цель – анализ современных возможностей терапии псориаза генно-инженерными биологическими препаратами. **Материалы и методы.** Проанализированы метаанализы основных способов лечения псориаза среднетяжелого и тяжелого течения за последние 10 лет, наиболее эффективные и безопасные биологические препараты и особенности их назначения при различных сопутствующих состояниях. **Результаты.** Оценка результатов долгосрочного применения биологических препаратов показала их относительную безопасность. Потенциально более высокие риски злокачественности и инфицирования при биологической терапии требуют их назначения строго с учетом сопутствующих состояний. Доказательств неблагоприятного влияния биологических препаратов на течение сопутствующих заболеваний недостаточно.

Ключевые слова: псориаз, генно-инженерные препараты, биологическая терапия, интерлейкины, ингибиторы ФНО-α
Шифр специальности: 3.1.23 Дерматовенерология.

Для цитирования: Сарсур Шади Х. Р., Руднева Н. С. Возможности биологической терапии при псориазе // Вестник СурГУ. Медицина. 2022. № 4 (54). С. 13–20. DOI 10.34822/2304-9448-2022-4-13-20.

ВВЕДЕНИЕ

Псориаз – это хроническое, инвалидизирующее заболевание, характеризующееся иммуноопосредованным воспалением, поражающим кожу, суставы или и то, и другое, часто связанное с несколькими метаболическими и неметаболическими нарушениями. В разных странах распространенность этого заболевания колеблется от 0,51 до 11,43 % [1]. Псориатические высыпания, особенно на открытых участках кожного покрова, иногда сопровождающиеся зудом, оказывают большое влияние на качество жизни пациентов и часто приводят к социальной замкнутости и психологическим расстройствам, таким как чувство неполноценности, депрессия и тревога. Концепция происхождения псориаза, как системного заболевания, вызванного каскадом воспалительных реакций, требует системного лечения пациентов, однако доступные в настоящее время традиционные методы лечения псориаза средней и тяжелой степени могут быть связаны со многими побочными эффектами при приеме в течение длительного времени.

С появлением широкого спектра эффективных биологических препаратов с различными характеристиками по быстроте действия, длительности терапевтического эффекта и влиянию на сопутствующие заболевания лечение псориаза значительно изменилось. При этом достоверных данных об их эффективности и безопасности долгосрочного применения при лечении псориаза пока недостаточно. В данной статье рассматривается роль биологических препаратов при лечении псориаза, а также их влияние на сопутствующие заболевания.

Цель – анализ современных возможностей терапии псориаза генно-инженерными биологическими препаратами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ доступных научных исследований отечественных и зарубежных авторов, опубликованных в PubMed, Cyberleninka, eLibrary и др., посвященных современным способам лечения псориаза среднетяжелого и тяжелого течения, возможностям генно-инженерных биологических препаратов в долгосрочной и краткосрочной перспективе. Глубина поиска составила 10 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинические особенности псориаза. Подавляющее большинство (85–90 %) случаев псориаза клинически проявляется в виде бляшечного псориаза – эритематозных асимметричных бляшек с толстыми чешуйками, причем наиболее частыми локациями являются разгибательные поверхности, туловище и волосистая часть головы. Бляшечный псориаз на сегодняшний день является наиболее распространенным подтипом, другие подтипы включают эритродермический, пустулезный, каплевидный, обратный и ладонно-подошвенный псориаз [2]. Псориатические поражения кожи могут сопровождать зуд, шелушение и боль, нарушая качество жизни. Кроме того, примерно у трети больных псориазом развивается псориатический артрит, который может проявляться в виде

полиоартрита, энтезита и дактилита, а также псориатического поражения ногтей. Пациенты с псориазом также могут быть подвержены более высокому риску сердечно-сосудистых заболеваний [3].

Псориаз вызывает большую психосоциальную нагрузку, приводящую к снижению физической активности, когнитивных функций и общего качества жизни, что может приводить к сокращению возможностей трудоустройства и производительности труда. Переживания социальной стигматизации и отвержения часто встречаются у пациентов с псориазом, поскольку активные поражения могут иметь негативные последствия, снижая уверенность в себе, самооценку и чувства благополучия.

Патогенез псориаза. Патогенез псориаза всегда считался комбинацией иммунологических нарушений, локусов чувствительности, связанных с псориазом, аутоантигенов псориаза и множества факторов окружающей среды; однако современные исследования показывают, что псориаз является Т-клеточным заболеванием, опосредованным в первую очередь патогенными Т-клетками [4]. С псориазом связано более 40 генетических мутаций, особенно мутации локуса восприимчивости к псориазу (PSORS1 и PSORS2). Воздействие факторов окружающей среды, таких как стресс, инфекция, травма и лекарства у генетически уязвимого пациента вызывает нарушение иммунной регуляции, что, в свою очередь, приводит к активным псориатическим поражениям.

В эксперименте на животных у мышей с псориазоподобным состоянием, вызванным имиквимодом, наблюдается увеличение эпидермальной экспрессии IL-23, IL-17A и IL-17F, в то время как развитие заболевания было почти полностью заблокировано у мышей с дефицитом рецептора IL-23 или IL-17. Более того, в некоторых из этих исследований было обнаружено, что IL-23, который секретируется дендритными клетками кожи, может индуцировать активацию лимфоцитов Th17 и приводить к высвобождению провоспалительных цитокинов, таких как IL-17A, IL-17F, IL-22, IL-26, ФНО-α и IFN-γ [5]. Сложные взаимодействия этих цитокинов в конечном итоге приводят к гиперплазии эпидермиса, рекрутированию нейтрофилов и ангиогенезу [6]. В последнее время некоторые исследования показали, что IL-12 и IL-23 имеют общую субъединицу (p40). Трансгенные мыши, которые сверхэкспрессируют IL-12, p40, развивают воспалительные поражения кожи. Таким образом, основываясь на теории путей передачи сигналов IL-12 и IL-23/IL-17, блокирование важных локусов сигнальной оси стало потенциальной терапией для разрушения воспалительного цикла псориаза.

Различные триггеры активируют плазмоцитоидные дендритные клетки, которые играют важную роль в ранней фазе псориатического воспаления и его поддержании: дендритные клетки, продуцирующие ФНО-α/iNOS (TIP-DCs); TIP-DC, активируемые ФНО-α, секретируют ФНО-α, которые активируются аутокринным путем; TIP-DC, продуцирующие IL-23, который поддерживает и пролиферирует клетки Th-17 [7].

Стимулированные IL-23 клетки Th17 являются патогенными и продуцируют избыточное количество IL-17A, F и IL-22. Эти цитокины приводят кератиноциты к аномальной дифференцировке и пролиферации, и в результате – к образованию псориазных бляшек. Активированные кератиноциты также работают как иммунные клетки. Они продуцируют антимикробные пептиды и ФНО-α, которые активируют дендритные клетки, включая TIP-DC. Активированные кератиноциты секретируют IL-17C, который активирует кератиноциты аутокринным путем. В последнее время все большее внимание привлекает вклад резидентных Т-клеток памяти, эпидермальных дендритных клеток в эпидермисе и врожденных лимфоидных клеток 3-го типа к развитию псориаза и рецидивирующей бляшки [8, 9].

Review article

POSSIBILITIES OF PSORIASIS BIOLOGICAL THERAPY

Shadi Kh. R. Sarsur[1]✉, Natalya S. Rudneva[2]

[1, 2]Tula Regional Clinical Dermatovenereological Dispensary, Tula, Russia

[1]Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia

[2]Tula State University, Tula, Russia

[1]Dr.shadi.sarsour@gmail.com✉, https://orcid.org/0000-0002-9565-5469

[2]Natalya.Rudneva@8tularegion.ru, https://orcid.org/0000-0002-0621-5518

Abstract. The study aims to investigate the modern possibilities for psoriasis therapy using genetic engineering biological drugs. **Materials and methods.** The main meta-analyses on modern methods of treating moderate and severe psoriasis over the past 10 years have been examined. The most effective and safe biological drugs, as well as the features of their prescriptions for various concomitant conditions, have been identified. **Results.** Long-term use of biological drugs was evaluated and found to be relatively safe. Due to the potentially higher risks of malignancy and infection in biological therapy, biological drugs must be prescribed strictly according to concomitant conditions. There is insufficient evidence that biological drugs have a negative impact on the progression of concomitant diseases.

Keywords: psoriasis, genetic engineering, biological therapy, interleukins, TNF-α inhibitors

Code: 3.1.23. Dermatovenereology.

For citation: Sarsur Shadi Kh. R., Rudneva N. S. Possibilities of Psoriasis Biological Therapy // Vestnik SurGU. Medicina. 2022. No. 4 (54). P. 13–20. DOI 10.34822/2304-9448-2022-4-13-20.

Антагонисты IL-12/23, IL-17 и новые антагонисты IL-23p19 были произведены и применены в клиниках, что свидетельствует о революционном прорыве в лечении псориаза. В нескольких исследованиях были обобщены данные об эффективности и безопасности препаратов IL-17 и IL-23 [10].

Существующие методы лечения. В то время как местная терапия является первой линией как при локализованном, так и при распространенном псориазе, при обширном поражении может потребоваться системное лечение, так как применение только местных препаратов неэффективно [11]. Системные варианты лечения псориаза включают традиционные иммуносупрессивные препараты, биологические агенты и пероральные низкомолекулярные препараты.

Системные кортикостероиды не являются частью актуального протокола лечения псориаза, но все еще используются в клинической практике; однако системные кортикостероиды имеют множество серьезных побочных эффектов и не подходят в качестве долгосрочного варианта лечения. Метотрексат (MTX) – традиционный иммуносупрессивный препарат, менее эффективен, чем некоторые биологические агенты, и не может применяться у пациентов с заболеваниями печени или с высоким риском их развития [12]. Системные ингибиторы кальциневрина, такие как циклоспорин, обладают быстрым действием и быстрым выведением из организма, однако при длительном применении часто приводят к поражениям почек и артериальной гипертензии [7]. Среди ретиноидов ацитретин является препаратом выбора при некоторых формах псориаза, однако частота ответа PASI 75 на этот препарат обычно составляет всего около 25 %. Ацитретин также обладает тератогенным действием и не рекомендуется для взрослых пациентов с репродуктивным потенциалом, а его частыми побочными эффектами являются хейлит и алопеция [13].

Биологические препараты в терапии псориаза. За последние десятилетия биологические препараты радикально изменили подходы к терапии пациентов, страдающих псориазом среднего и тяжелого течения. Эти препараты доказали свою эффективность и безопасность в долгосрочной перспективе благодаря отсутствию кумулятивной органной токсичности [14]. Они представляют собой отличный терапевтический инструмент для долгосрочного непрерывного терапевтического ведения пациентов с псориазом в отличие от традиционных схем лечения.

Имеющиеся данные, полученные на этапе расширения клинических испытаний с открытым доступом, о вероятности сохранения большинством пациентов хорошего профиля безопасности и эффективности при лечении биологическими препаратами в течение многих лет противоречивы и не вполне совпадают с реальными, поскольку конечные результаты PASI75 не полностью коррелируют с восприятием пациентами эффективности лечения, и пациенты, достигающие PASI75, часто не считают этот эффект оптимальным [15].

Имеющиеся свидетельства, что с каждым последующим годом лечения у 10–30 % пациентов наблюдалась потеря эффективности терапии биологическими препаратами, отсутствуют в регистрационных исследованиях. Анализ данных, полученных из национальных реестров, способен предоставить информацию о долгосрочной безопасности, схожую с той, которая встречаются в реальной жизни.

В настоящее время все чаще для лечения псориаза применяются генно-инженерные биологические препараты. Препараты данного класса представлены моноклональными антителами, обладающими целенаправленным действием на патогенетические звенья псориатического воспалительного процесса [16]. Биологические препараты, одобренные для лечения псориаза, подразделяются на три группы: ингибиторы фактора некроза опухоли (TNF)-α, ингибиторы интерлейкина IL-23 и ингибиторы IL-17. Инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, цертолизумаб-пегол и голимумаб являются ингибиторами ФНО-α. Голимумаб зарегистрирован только для лечения псориатического артрита (ПсА). Устекинумаб представляет собой антитело против IL-12/23p40. Гуселькумаб, рисанкизумаб, тилдракизумаб и мирикизумаб представляют собой антитела против IL-23p19. Секукинумаб и иксекизумаб являются анти-IL-17A антитела. Бродалумаб представляет собой антитело против IL-17RA. Бимекизумаб представляет собой антитело против IL-17A/F, которое блокирует как IL-17A, так и IL-17F. Многочисленные рандомизированные контролируемые исследования продемонстрировали, что препараты эффективны при бляшечном псориазе средней и тяжелой степени, а недавний сетевой метаанализ позволил провести косвенное сравнение между этими агентами [16].

Новые биологические препараты, такие как рисанкизумаб [17], гуселькумаб, иксекизумаб [18] и бродалумаб [19], продемонстрировали высокую эффективность у пациентов с псориазом средней и тяжелой степени: показатель индекса PASI 90 (Psoriasis Area Severity Index) через 16 недель после начала каждого лечения составлял около 70–80 %, а через 52 недели – около 80–90 % в соответствующих клинических испытаниях; PASI 100 – примерно 50–60 % на 52-й неделе.

A. G. Ellis и соавт. [15] по результатам оценки двух сетевых системных методов лечения псориаза средней и тяжелой степени пришли к выводу, что новые биологические препараты, нацеленные на оси IL-12/23 и IL-17, по-видимому, более эффективны, чем старые биологические препараты и пероральные средства.

L. M. Sawyer и соавт. [20] проанализировали результаты 17 рандомных контролируемых исследований (РКИ) долгосрочной эффективности лечения через 40–64 недели. Четыре 52-недельных РКИ показали, что бродалумаб был значительно более эффективным, чем секукинумаб, устекинумаб и этанерцепт; секукинумаб был более эффективным, чем устекинумаб, и оба препарата превосходили этанерцепт. Данные 13 исследований препаратов и четырех РКИ методов лечения (адалимумаб, апремиласт, инфликсимаб и иксекизумаб) показали, что наиболее эффективным был бродалумаб и далее в порядке снижения эффективности: иксекизумаб и секукинумаб, устекинумаб, инфликсимаб и адалимумаб, и этанерцепт – с самой низкой ожидаемой долгосрочной эффективностью. Бродалумаб в группах сравнения связан с более высокой вероятностью устойчивого ответа PASI, включая полное очищение на 52-й неделе.

В сетевом метаанализе 77 исследований (34 816 пациентов) [21] выявлено превосходство в эффективности бродалумаба, иксекизумаба, секукинумаба, гуселькумаба и рисанкизумаба над тилдракизумабом, устекинумабом, всеми ингибиторами ФНО-α и небиологическими системными методами лечения бляшечного псориаза. Кроме того, бродалумаб, иксекизумаб и ри-

санкизумаб показали более высокую эффективность, чем секукинумаб, но незначительно – по сравнению с гуселькумабом. С точки зрения ответа PASI 90 и PASI 100 наибольшие преимущества продемонстрировали бродалумаб, иксекизумаб, гуселькумаб и рисанкизумаб.

Согласно метаанализу 140 исследований, о которых сообщили E. Shidian и соавт. [22], с точки зрения процента пациентов, достигших PASI 90, инфликсимаб, иксекизумаб, секукинумаб, бимекизумаб, бродалумаб, рисанкизумаб и гуселькумаб показали более высокую эффективность, чем устекинумаб, адалимумаб, цертолизумаб и этанерцепт. Более того, адалимумаб и устекинумаб показали большую эффективность, чем цертолизумаб и этанерцепт. Не наблюдалось существенной разницы между любым из вмешательств и плацебо в отношении риска серьезных побочных эффектов.

В целом, можно ожидать быстрого начала эффективности ингибиторов IL-17, особенно бродалумаба и иксекизумаба. Ингибиторы IL-17 и IL-23, особенно бродалумаб, иксекизумаб и рисанкизумаб, показали в ходе клинических испытаний высокую эффективность в долгосрочной перспективе и приемлемые профили безопасности [23–25]. При этом накопленные фактические данные выявили с определенными препаратами некоторые проблемы. Ингибиторы ФНО-α связаны с риском развития (незначительно повышенный риск) серьезных инфекций, туберкулеза, парадоксальной реакции, волчанки и инфузионной реакции (только инфликсимаб). Ингибиторы IL-17 ассоциируются с кандидозом, нейтропенией и воспалительными заболеваниями кишечника, пока нет сообщений о побочных явлениях, специфичных для ингибиторов IL-23 [21]. Проблемы безопасности, характерные для биологических препаратов, включают реактивацию вируса гепатита В и интерстициальную пневмонию. Эти опасения были высказаны во время применения ингибиторов ФНО-α. Уровня доказательности применения новых препаратов, таких как ингибиторы IL-17 и IL-23, недостаточно.

Иммуногенность наблюдается у гуманизированных, а не у человеческих моноклональных антител. Влияние иммуногенности на эффективность и безопасность новых биологических агентов, по-видимому, ограничено. Однако, поскольку псориаз является хроническим заболеванием и некоторым пациентам необходимо получать биологические препараты в течение длительного периода времени, в долгосрочной перспективе это может повлиять на эффективность и безопасность, поэтому необходимо более длительное наблюдение. Что касается злокачественных новообразований, то их частота у пациентов с псориазом выше, чем у взрослого населения в целом, но эти методы лечения, по-видимому, не увеличивают риск злокачественных новообразований.

S. B. Kaushik и соавт. [26] исследовали системную терапию генно-инженерными препаратами в группах беременных пациенток, ВИЧ-инфицированных пациентов, больных гепатитами, туберкулезом, а также среди детей.

Особый интерес вызывает влияние биологических препаратов на сопутствующие коморбидные заболевания. Псориаз характеризуется высокой степенью психологической нагрузки на пациентов. Систематический обзор и метаанализ 18 исследований, включающих в общей сложности 1 767 583 участника, из которых 330 207 страдали псориазом, показали, что у пациентов с псориазом значительно выше вероятность суицидальных мыслей, попыток самоубийства и завершенных самоубийств [27].

B. Strober и соавт. [28] оценивали эффект биологической терапии (устекинумаб, инфликсимаб, этанерцепт и адалимумаб) на депрессию у пациентов с псориазом (PSOLAR – Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry). Частота возникновения депрессивных симптомов составила 3,01, 5,85 и 5,70 на 100 пациенто-лет для биологических препаратов, фототерапии и традиционной терапии соответственно. По сравнению с традиционной терапией, биологические препараты снижали риск развития депрессивных симптомов, улучшая качество жизни пациентов с псориазом.

S. J. Lee и соавт. [29] установили, что IL-17A – зависимая регуляция белка плотного соединения окклюдина в слизистой оболочке кишечника во время повреждения эпителия ограничивает чрезмерную проницаемость и поддерживает целостность барьера, и что IL-23-независимая продукция IL-17 Т-клетками важна для поддержания и защиты эпителиальных барьеров в слизистой оболочке кишечника. В то время как ингибирование IL-17 усугубляет воспалительные заболевания кишечника, ингибиторы ФНО-α одобрены для лечения болезни Крона и язвенного колита, а ингибиторы IL-23 продемонстрировали клиническое улучшение.

В последнее время получила широкое распространение концепция причинно-следственной связи между псориазом и сердечно-сосудистыми заболеваниями – т. н. «псориатический марш». Системное воспаление может вызвать резистентность к инсулину, что, в свою очередь, вызывает дисфункцию эндотелиальных клеток, приводящую к атеросклерозу и, наконец, к инфаркту миокарда или инсульту. Метаанализ 14 работ, включавший в общей сложности 25 042 пациентов с псориазом, выявил связь псориаза с метаболическим синдромом у 31,4 % пациентов [30]. В других статьях указано, что ожирение связано с возникновением, обострением и трудной излечимостью псориаза. K. Ikumi и соавт. [31] выявили, что с псориазом тесно связана гипергликемия, главным образом через IL-17. У пациентов тяжесть псориаза коррелировала с высоким уровнем глюкозы в крови, а терапия моноклональными антителами против IL-17A значительно снижала уровень гликированного гемоглобина в крови.

При псориазоподобном дерматите, вызванном имиквимодом, лечение моноклональными антителами против IL-17A снижало уровень глюкозы в крови натощак. Что касается дисфункции эндотелиальных клеток, то опосредованная потоком дилатация (FMD – Flow Mediated Vasodilatation) является маркером, отражающим дисфункцию эндотелиальных клеток.

E. von Stebut и соавт. [32] провели 52-недельное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование у пациентов с бляшечным псориазом средней и тяжелой степени без клинических сердечно-сосудистых заболеваний, названное оценкой маркеров сердечно-сосудистого риска у пациентов с псориазом, получавших Секукинумаб (CARIMA). Хотя статистическая разница в скорректированном на исходные данные среднем значении между пациентами, получавшими секукинумаб, и теми, кто получал плацебо, на 12-й неделе не наблюдалась, FMD был значительно выше исходного уровня у пациентов, получавших маркированную дозу секукинумаба 300 мг в течение 52 недель.

K. F. Hjuler и соавт. [33], изучая влияние псориаза на развитие атеросклероза, исследовали кальцинированную коронарную бляшку, применяя КТ-ангиографию сердца у пациентов с тяжелым псориазом, пациентов с тяжелым атопическим дерматитом и ретроспективно подобранных контрольных групп. Они продемонстрировали, что у пациентов с псориазом наблюдалась повышенная распространенность тяжелого коронарного стеноза и поражение коронарных сосудов или заболевание левой магистральной артерии, тогда как у пациентов с атопией, страдающих бронхиальной астмой, наблюдалась повышенная распространенность поражения одного сосуда.

Y. A. Elnabawi и соавт. [34] провели проспективное обсервационное исследование с целью изучения влияния биологической терапии на бляшки коронарных артерий. Анализ данных 121 участника, которые изначально не принимали биологические препараты, а после назначения в рамках исследования получали биологическую терапию в течение одного года, продемонстрировал, что биологическая терапия была связана с уменьшением на 6 % количества некальцинированных бляшек, уменьшением некротического ядра без влияния на фиброзные изменения. Таким образом, на фоне биологической терапии при тяжелом течении псориаза была отмечена благоприятная модуляция показателей коронарных бляшек.

После одного года биологической терапии количество некальцинированных бляшек уменьшилось на 5 % у пациентов, получавших ингибиторы ФНО-α, на 2 % – у пациентов, получавших антитела против IL-12/23, и на 12 % – у пациентов, получавших ингибиторы IL-17. Пациенты, получавшие ингибиторы IL-17, продемонстрировали значительно большее снижение нагрузки на некальцинированные коронарные бляшки по сравнению с теми, кто получал лечение с антителами против IL-12/23 и без биологического лечения. У пациентов, получавших ингибиторы ФНО-α, наблюдалось значительно большее снижение нагрузки только на некальцинированные коронарные бляшки по сравнению с пациентами, получавшими небиологическое лечение [34]. Что касается сердечно-сосудистых осложнений, системный обзор и метаанализ показали, что псориаз легкой и тяжелой степени связан с повышенным риском инфаркта миокарда и инсульта, и что тяжелый псориаз также связан с повышенным риском смертности от сердечно-сосудистых осложнений.

По сравнению с местным фотолечением, ингибиторы ФНО-α связаны со значительно более низким риском сердечно-сосудистых заболеваний, кроме того, риск сердечно-сосудистых событий также заметно снижен в группе ингибиторов ФНО-α по сравнению с лечением МТХ.

В исследовании J. J. Wu и соавт. [35] 9 148 пациентов, получавших ингибиторы ФНО-α, имели более низкий риск серьезных сердечно-сосудистых событий по сравнению с 8 581 пациентами, получавшими МТХ. О прямом влиянии ингибиторов IL-17 или IL-23 на сердечно-сосудистые осложнения пока не сообщалось. Определенные сопутствующие заболевания и принципы выбора подходящего системного лечения у пациентов с псориазом средней и тяжелой степени тяжести описаны также S. B. Kaushik и соавт. [26].

Важным показателем, определяющим эффективность препарата, является его лекарственная выживаемость. Анализ лекарственной выживаемости биологических препаратов при псориазе имеет чрезвычайно важное значение, так как прекращение продолжающегося лечения из-за потери или отсутствия эффекта, развития нежелательных реакций происходит довольно часто, что требует замены препарата [36].

Лекарственная выживаемость определяется как продолжительность времени, в течение которого пациент остается под специфической терапией, со дня первого применения до момента прекращения лечения [37]. Лекарственная выживаемость является важным показателем терапевтического успеха не только потому, что она охватывает объективные клинические результаты (такие как эффективность и безопасность), но и потому, что она позволяет анализировать другие значимые факторы, которые связаны как с назначением лекарств врачом (например, заместительная терапия), так и с приверженностью пациента лечению, включая побочные эффекты и непереносимость препарата [38]. Выживаемость генно-инженерных препаратов имеет важное значение при определении клинических параметров, которые могут предсказать наиболее длительное лечение для каждого пациента.

Предикторами прекращения приема биологических препаратов чаще всего являются женский пол, ожирение, предыдущая биологическая терапия. Пациенты женского пола представляют более высокий риск прекращения лечения по сравнению с пациентами мужского пола, что, по-видимому, связано со снижением толерантности женщин к побочным эффектам, а также их меньшей удовлетворенностью биологическим лечением [39, 40]. Высокий индекс массы тела (ИМТ) связан с высоким риском прекращения приема препарата, более частыми побочными эффектами и более низкой эффективностью, что оказывает важное влияние на выживаемость при приеме препарата.

Назначение биологических препаратов проводится строго с учетом индивидуальных особенностей каждого пациента, а также с учетом его социального статуса. С особой осторожностью назначаются препараты беременным женщинам, а систематических данных о применении биологических препаратов при лечении бляшечного псориаза средней и тяжелой степени тяжести у данной категории пациентов в настоящее время недостаточно.

Данные, собранные Британским обществом по Регистру биологических препаратов ревматологии (BSRBR – British Society for Rheumatology Biologics Register) показал более высокую частоту самопроизвольных абортов у пациенток с ревматоидным артритом при лечении ингибиторами ФНО-α во время зачатия, хотя не исключалась роль и других методов лечения [41]. Согласно рекомендациям производителей для этанерцепта, инфликсимаба, адалимумаба и устекинумаба, пациентки женского пола должны прекратить прием биологических препаратов в течение 3 недель, 6 месяцев, 5 месяцев и 15 недель до зачатия соответственно.

У пациентов, инфицированных гепатитом В, ингибиторы ФНО-α играют важную роль в течении вирусной инфекции, поскольку была отмечена реактивация вируса в ходе лечения ингибиторами ФНО-α, поэтому Британская ассоциация дерматологов (BAD – British Association of Dermatologists) и европейские рекомендации рекомендуют избегать терапии ингибиторами ФНО-α у пациентов, которые являются хроническими носителями вируса гепатита В [42].

Рандомизированное плацебоконтролируемое исследование 2-й фазы показало, что этанерцепт способен улучшать показатели вирусного клиренса у пациентов, инфицированных гепатитом С, а этанерцепт рекомендован BAD для применения у пациентов с гепатитом С при условии проведения мониторинга во время лечения [43].

Пациенты, инфицированные ВИЧ, подвергаются повышенному риску заражения, поэтому биологические препараты потенциально могут считаться неподходящими из-за их иммуносупрессивного действия, однако имеются случаи благоприятного лечения этанерцептом и успешного применения адалимумаба в течение 30 месяцев без каких-либо побочных явлениях при приеме этих препаратов у данной категории пациентов [44].

К особой категории пациентов относятся также пациенты с псориазом, которым планируется оперативное вмешательство. Хотя данные, относящиеся к биологическим препаратам как к фактору, повышающему общий риск, связанный с хирургическим вмешательством, неубедительны, риск увеличения инфекций, связанных с биологическими препаратами, требует осторожности при назначении биологических препаратов пациентам данной категории.

Применение терапии ингибиторами ФНО-α у пациентов с ревматоидным артритом связано с удвоением риска септического артрита, потенциально опасного для жизни осложнения хирургического вмешательства, поэтому BAD рекомендует прекратить биологическую терапию ингибиторами ФНО-α исходя из четырехкратного периода их полувыведения (т. е. 2 недели для этанерцепта, 6–8 недель – для адалимумаба, 4–6 недель – для инфликсимаба) и возобновить ее после операции при условии, что заживление ран проходит удовлетворительно и нет признаков инфекции [45].

Потенциальным препятствием для разработки новых биологических препаратов является их предполагаемая небезопасность по сравнению с другими видами терапии: потенциально более высокие риски злокачественности и инфицирования при биологической терапии, какими бы незначительными они ни были, могут сделать другие формы терапии более привлекательными для пациентов. Потеря эффективности некоторых биологических препаратов с течением времени из-за роста специфических антител у некоторых пациентов также может препятствовать их разработке, а их высокая стоимость сделать другие виды терапии более доступными для пациентов, несмотря на их меньшую эффективность. Только новые биоаналоги могут предложить экономичное решение для пациентов без ущерба для эффективности.

В настоящее время разрабатывается множество новых препаратов для лечения псориаза, в том числе для перорального применения, и успех зависит от их эффективности и безопасности, а наличие побочных эффектов или неэффективность могут остановить дальнейшее развитие этих классов. Когда низкомолекулярные препараты одобрены для лечения псориаза, их стоимость, в зависимости от особенностей рынка, может быть немногим меньше, чем у очень эффективных биологических препаратов. Неясно, может ли какой-либо низкомолекулярный препарат конкурировать с точки зрения клинической эффективности с биологическими препаратами, особенно ингибирующими IL-17 и IL-23.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая, что псориаз является хроническим инвалидизирующим заболеванием, долгосрочная безопасность является основным критическим фактором, определяющим выбор лечения. Лечение псориаза становится динамичной и быстро развивающейся медицинской темой. На выбор подходящей биологической терапии для пациента должно влиять наличие сопутствующих заболеваний, однако доказательств долгосрочной эффективности, безопасности и воздействия новых лекарств на сопутствующие заболевания пока немного. В настоящее время для лечения псориаза доступны различные биологические средства, отличающиеся по быстроте начала действия, долгосрочной эффективности, профилю безопасности и влиянию на сопутствующие заболевания. Лучшее понимание этих характеристик приводит к правильному выбору терапии для пациентов, повышению эффективности лечения и высокой удовлетворенности пациентов минимизацией влияния болезни на человека.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Федеральная служба государственной статистики. URL: https://rosstat.gov.ru/folder/13721 (дата обращения: 12.10.2022).
2. Бакулев А. Л. Псориаз: клинические особенности, факторы риска и ассоциированные коморбидные состояния // Клинич. фармакология и терапия. 2019. Т. 28, № 1. С. 35–39.
3. Олисова О. Ю., Гаранян Л. Г. Эпидемиология, этиопатогенез и коморбидность при псориазе – новые факты // Рос. журн. кожных и венерич. болезней. 2017. Т. 20, № 4. С. 214–219.
4. Смольянникова В. А., Карамова А. Э. Роль IL-17A и нейтрофильных гранулоцитов в патогенезе псориаза // Архив патологии. 2020. Т. 82, № 1. С. 30–37.
5. Van der Fits L., Mourits S., Voerman J. S. A. et al. Imiquimod-Induced Psoriasis-Like Skin Inflammation in Mice Is Mediated via the IL-23/IL-17 Axis // The Journal of Immunology. 2014. Vol. 182, Is. 9. P. 5836–5845. DOI 10.4049/jimmunol.0802999.
6. Матушевская Е. В., Коновалова М. В. Патогенез и терапия псориаза и псориатического артрита // Клинич. дерматология и венерология. 2019. Т. 18, № 5. С. 634–643.

REFERENCES

1. Federal State Statistics Service. URL: https://rosstat.gov.ru/folder/13721 (accessed: 12.10.2022). (In Russian).
2. Bakulev A. L. Clinical Features of Psoriasis, Risk Factors and Associated Comorbidity // Clinical Pharmacology and Therapy. 2019. Vol. 28, No. 1. P. 35–39. (In Russian).
3. Olisova O. Yu., Garanyan L. G. Epidemiology, Etiopathogenesis, Comorbidity in Psoriasis – New Facts // Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. 2017. Vol. 20, No. 4. P. 214–219. (In Russian).
4. Smolyannikova V. A., Karamova A. E. Role of Il-17a and Neutrophilic Granulocytes in the Pathogenesis of Psoriasis // Arkhiv Patologii. 2020. Vol. 82, No. 1. P. 30–37. (In Russian).
5. Van der Fits L., Mourits S., Voerman J. S. A. et al. Imiquimod-Induced Psoriasis-Like Skin Inflammation in Mice Is Mediated via the IL-23/IL-17 Axis // The Journal of Immunology. 2014. Vol. 182, Is. 9. P. 5836–5845. DOI 10.4049/jimmunol.0802999.
6. Matushevskaya E. V., Konovalova M. V. Pathogenesis and Therapy of Psoriasis and Psoriatic Arthritis // Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology. 2019. Vol. 18, No. 5. P. 634–643. (In Russian).

7. Hawkes J. E., Chan T. C., Krueger J. G. Psoriasis Pathogenesis and the Development of Novel Targeted Immune Therapies // J Allergy Clin Immunol. 2017. Vol. 140, Is. 3. P. 645–653.
8. Потекаев Н. Н., Круглова Л. С. Псориатическая болезнь. М. : МДВ, 2014. 264 с.
9. Cheuk S., Schlums H., Gallais Serezal I. et al. CD49a Expression Defines Tissue-Resident CD8+ T Cells Poised for Cytotoxic Function in Human Skin // Immunity. 2017. Vol. 46, Is. 2. P. 287–300.
10. Kim W. B., Jerome D., Yeung J. Diagnosis and Management of Psoriasis // Can Fam Physician. 2017. Vol. 63, Is. 4. P. 278–285.
11. Bagel J., Gold L. S. Combining Topical Psoriasis Treatment to Enhance Systemic and Phototherapy: A Review of the Literature // J Drugs Dermatol. 2017. Vol. 16, Is. 12. P. 1209–1222.
12. Singh S. K., Singnarpi S. R. Safety and Efficacy of Methotrexate (0.3 mg/kg/week) versus a Combination of Methotrexate (0.15 mg/kg/week) with Cyclosporine (2.5 mg/kg/day) in Chronic Plaque Psoriasis: A Randomised Non-Blinded Controlled Trial // Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2021. Vol. 87, Is. 2. P. 214–222. DOI 10.25259/IJDVL_613_19.
13. Laws P. M., Young H. S. Current and Emerging Systemic Treatment Strategies for Psoriasis // Drugs. 2012. Vol. 72, Is. 14. P. 1867–1880.
14. Коротаева Т. В., Корсакова Ю. Л. Псориатический артрит: фокус на таргетную терапию // Эффектив. фармакотерапия. 2019. Т. 15, № 8. С. 42–50.
15. Ellis A. G., Flohr C., Drucker A. M. Network Meta-Analyses of Systemic Treatments for Psoriasis: A Critical Appraisal // Br J Dermatol. 2019. Vol. 180, Is. 2. P. 282–288.
16. Sbidian E., Chaimani A., Garcia-Doval I. et al. Systemic Pharmacological Treatments for Chronic Plaque Psoriasis: A Network Meta-Analysis // Cochrane Database Syst Rev. 2017. Is. 12. P. CD011535.
17. Gordon K. B., Strober B., Lebwohl M. et al. Efficacy and Safety of Risankizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): Results from Two Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled and Ustekinumab-Controlled Phase 3 Trials // Lancet. 2018. Vol. 392, Is. 10148. P. 650–661.
18. Paul C., Griffiths C. E. M., van de Kerkhof P. C. M. et al. Ixekizumab Provides Superior Efficacy Compared with Ustekinumab over 52 Weeks of Treatment: Results from IXORA-S, a Phase 3 Study // J Am Acad Dermatol. 2019. Vol. 80, Is. 1. P. 70–79.E3.
19. Puig L., Lebwohl M., Bachelez H., Sobell J., Jacobson A. A. Long-Term Efficacy and Safety of Brodalumab in the Treatment of Psoriasis: 120-Week Results from the Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active Comparator-Controlled Phase 3 AMAGINE-2 Trial // J Am Acad Dermatol. 2020. Vol. 82, Is. 2. P. 352–359.
20. Sawyer L. M., Cornic L., Levin L. A. et al. Long-Term Efficacy of Novel Therapies in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of PASI Response // J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019. Vol. 33, Is. 2. P. 355–366.
21. Sawyer L. M., Malottki K., Sabry-Grant C. et al. Assessing the Relative Efficacy of Interleukin-17 and Interleukin-23 Targeted Treatments for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of PASI Response // PLoS ONE. 2019. Vol. 14, Is. 8. P. e0220868.
22. Sbidian E., Chaimani A., Afach S. et al. Systemic Pharmacological Treatments for Chronic Plaque Psoriasis: A Network Meta-Analysis // Cochrane Database Syst Rev. 2020. Is. 1. P. CD011535.
23. Кунгуров Н. В., Кениксфест Ю. В., Гришаева Е. В., Кохан М. М. Клинический опыт применения препарата иксекизумаб в терапии пациентки с тяжелым псориазом и псориатическим артритом, резистентными к терапии // Лечащий врач. 2020. № 5. С. 42. DOI 10.26295/OS.2020.20.45.008.
24. Круглова Л. С., Хотко А. А., Помазанова М. Ю. Инновационный отечественный препарат – новая эра терапии больных псориазом // Клинич. дерматология и венерология. 2019. Т. 18, № 4. С. 479–485.
25. Сердюкова Е. А., Цой А. Я. Эффективность терапии этанерцептом у пациентов с тяжелыми формами псориаза: клинические наблюдения // Клинич. дерматология и венерология. 2020. Т. 19, № 1. С. 75–81.
26. Kaushik S. B., Lebwohl M. G. Psoriasis: Which Therapy for Which Patient. Psoriasis Comorbidities and Preferred Systemic Agents // J Am Acad Dermatol. 2019. Vol. 80, Is. 1. P. 27–40.
27. Singh S., Taylor C., Kornmehl H., Armstrong A. W. Psoriasis and Suicidality: A Systematic Review and Meta-Analysis // J Am Acad Dermatol. 2017. Vol. 77, Is. 3. P. 425–440. E2.

7. Hawkes J. E., Chan T. C., Krueger J. G. Psoriasis Pathogenesis and the Development of Novel Targeted Immune Therapies // J Allergy Clin Immunol. 2017. Vol. 140, Is. 3. P. 645–653.
8. Potekaev N. N., Kruglova L. S. Psoriaticheskaia bolezn. Moscow : MDV, 2014. 264 p. (In Russian).
9. Cheuk S., Schlums H., Gallais Serezal I. et al. CD49a Expression Defines Tissue-Resident CD8+ T Cells Poised for Cytotoxic Function in Human Skin // Immunity. 2017. Vol. 46, Is. 2. P. 287–300.
10. Kim W. B., Jerome D., Yeung J. Diagnosis and Management of Psoriasis // Can Fam Physician. 2017. Vol. 63, Is. 4. P. 278–285.
11. Bagel J., Gold L. S. Combining Topical Psoriasis Treatment to Enhance Systemic and Phototherapy: A Review of the Literature // J Drugs Dermatol. 2017. Vol. 16, Is. 12. P. 1209–1222.
12. Singh S. K., Singnarpi S. R. Safety and Efficacy of Methotrexate (0.3 mg/kg/week) versus a Combination of Methotrexate (0.15 mg/kg/week) with Cyclosporine (2.5 mg/kg/day) in Chronic Plaque Psoriasis: A Randomised Non-Blinded Controlled Trial // Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2021. Vol. 87, Is. 2. P. 214–222. DOI 10.25259/IJDVL_613_19.
13. Laws P. M., Young H. S. Current and Emerging Systemic Treatment Strategies for Psoriasis // Drugs. 2012. Vol. 72, Is. 14. P. 1867–1880.
14. Korotaeva T. V., Korsakova Yu. L. Psoriatic Arthritis: Focus on Targeted Therapy // Effective Pharmacotherapy. 2019. Vol. 15, No. 8. P. 42–50. (In Russian).
15. Ellis A. G., Flohr C., Drucker A. M. Network Meta-Analyses of Systemic Treatments for Psoriasis: A Critical Appraisal // Br J Dermatol. 2019. Vol. 180, Is. 2. P. 282–288.
16. Sbidian E., Chaimani A., Garcia-Doval I. et al. Systemic Pharmacological Treatments for Chronic Plaque Psoriasis: A Network Meta-Analysis // Cochrane Database Syst Rev. 2017. Is. 12. P. CD011535.
17. Gordon K. B., Strober B., Lebwohl M. et al. Efficacy and Safety of Risankizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): Results from Two Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled and Ustekinumab-Controlled Phase 3 Trials // Lancet. 2018. Vol. 392, Is. 10148. P. 650–661.
18. Paul C., Griffiths C. E. M., van de Kerkhof P. C. M. et al. Ixekizumab Provides Superior Efficacy Compared with Ustekinumab over 52 Weeks of Treatment: Results from IXORA-S, a Phase 3 Study // J Am Acad Dermatol. 2019. Vol. 80, Is. 1. P. 70–79.E3.
19. Puig L., Lebwohl M., Bachelez H., Sobell J., Jacobson A. A. Long-Term Efficacy and Safety of Brodalumab in the Treatment of Psoriasis: 120-Week Results from the Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active Comparator-Controlled Phase 3 AMAGINE-2 Trial // J Am Acad Dermatol. 2020. Vol. 82, Is. 2. P. 352–359.
20. Sawyer L. M., Cornic L., Levin L. A. et al. Long-Term Efficacy of Novel Therapies in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of PASI Response // J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019. Vol. 33, Is. 2. P. 355–366.
21. Sawyer L. M., Malottki K., Sabry-Grant C. et al. Assessing the Relative Efficacy of Interleukin-17 and Interleukin-23 Targeted Treatments for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of PASI Response // PLoS ONE. 2019. Vol. 14, Is. 8. P. e0220868.
22. Sbidian E., Chaimani A., Afach S. et al. Systemic Pharmacological Treatments for Chronic Plaque Psoriasis: A Network Meta-Analysis // Cochrane Database Syst Rev. 2020. Is. 1. P. CD011535.
23. Kungurov N. V., Keniksfest Yu. V., Grishaeva E. V., Kokhan M. M. Clinical Experience of Using Ixekizumab in Treatment of a Female Patient with Severe Psoriasis and Psoriatic Arthritis, Resistant to the Therapy // Lechaschi Vrach. 2020. No. 5. P. 42. DOI 10.26295/OS.2020.20.45.008. (In Russian).
24. Kruglova L. S., Khotko A. A., Pomazanova M. Yu. Innovative Domestic Product – A New Era of Psoriasis Therapy // Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology. 2019. Vol. 18, No. 4. P. 479–485. (In Russian).
25. Serdyukova E. A., Tsoi A. Ya. Efficacy of Etanercept Therapy in Patients with Severe Psoriasis: Clinical Observations // Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology. 2020. Vol. 19, No. 1. P. 75–81. (In Russian).
26. Kaushik S. B., Lebwohl M. G. Psoriasis: Which Therapy for Which Patient. Psoriasis Comorbidities and Preferred Systemic Agents // J Am Acad Dermatol. 2019. Vol. 80, Is. 1. P. 27–40.
27. Singh S., Taylor C., Kornmehl H., Armstrong A. W. Psoriasis and Suicidality: A Systematic Review and Meta-Analysis // J Am Acad Dermatol. 2017. Vol. 77, Is. 3. P. 425–440. E2.

28. Strober B., Gooderham M., de Jong E. M. G. J. et al. Depressive Symptoms, Depression, and the Effect of Biologic Therapy among Patients in Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR) // J Am Acad Dermatol. 2018. Vol. 78, Is. 1. P. 70–80.
29. Lee S. J., Tato M. C., Joyce-Saikh B. Interleukin-23-Independent IL-17 Production Regulates Intestinal Epithelial Permeability // Immunity. 2015. Vol. 43, Is. 4. P. 727–738. DOI 10.1016/j.immuni.2015.09.003.
30. Rodriguez-Zuniga M. J. M., Garcia-Perdomo H. A. Systematic Review and Meta-Analysis of the Association between Psoriasis and Metabolic Syndrome // J Am Acad Dermatol. 2017. Vol. 77, Is. 4. P. 657–666.E8.
31. Ikumi K., Odanaka M., Shime H. et al. Hyperglycemia Is Associated with Psoriatic Inflammation in Both Humans and Mice // J Invest Dermatol. 2019. Vol. 139, Is. 6. P. 1329–1338.E7. DOI 10.1016/j.jid.2019.01.029.
32. Von Stebut E., Reich K., Thaci D. et al. Impact of Secukinumab on Endothelial Dysfunction and Other Cardiovascular Disease Parameters in Psoriasis Patients over 52 Weeks // J Invest Dermatol. 2019. Vol. 139, Is. 5. P. 1054–1062.
33. Hjuler K. F., Bottcher M., Vestergaard C. et al. Increased Prevalence of Coronary Artery Disease in Severe Psoriasis and Severe Atopic Dermatitis // Am J Med. 2015. Vol. 128, Is. 12. P. 1325–1334.E2.
34. Elnabawi Y. A., Dey A. K., Goyal A. et al. Coronary Artery Plaque Characteristics and Treatment with Biologic Therapy in Severe Psoriasis: Results from a Prospective Observational Study // Cardiovasc Res. 2019. Vol. 115, Is. 4. P. 721–728.
35. Wu J. J., Guerin A., Sundaram M. et al. Cardiovascular Event Risk Assessment in Psoriasis Patients Treated with Tumor Necrosis Factor-Alpha Inhibitors Versus Methotrexate // J Am Acad Dermatol. 2017. Vol. 76, Is. 1. P. 81–90.
36. Hu Y., Chen Z., Gong Y., Shi Y. A Review of Switching Biologic Agents in the Treatment of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis // Clin Drug Investig. 2018. Vol. 38. P. 191–199.
37. Costanzo A., Malara G., Pelucchi C. et al. Effectiveness End Points in Real-World Studies on Biological Therapies in Psoriasis: Systematic Review with Focus on Drug Survival // Dermatology. 2018. Vol. 234, No. 1–2. P. 1–12.
38. Van den Reek J. M. P. A., Kievit W., de Jong E. M. G. J. Comment on "Drug Survival Analysis Is not a Good Method for Assessing the Safety or Effectiveness of Systemic Therapies in Psoriasis" // Actas Dermosifliogr. 2017. Vol. 108, Is. 7. P. 695–696.
39. Mourad A., Straube S., Armijo-Olivo S., Gniadecki R. Factors Predicting Persistence of Biologic Drugs in Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis // Br J Dermatol. 2019. Vol. 181, Is. 3. P. 450–458.
40. Van der Schoot L. S., van den Reek J. M. P. A., Groenewoud J. M. M. et al. Female Patients Are Less Satisfied with Biological Treatment for Psoriasis and Experience More Side-Effects than Male Patients: Results from the Prospective BioCAPTURE Registry // J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019. Vol. 33, Is. 10. P. 1913–1920.
41. Verstappen M. M. S., King Y., Watson K. D. et al. Anti-TNF Therapies and Pregnancy: Outcome of 130 Pregnancies in the British Society for Rheumatology Biologics Register // Ann Rheum Dis. 2015. Vol. 70, Is. 5. P. 823–826. DOI 10.1136/ard.2010.140822.
42. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines: Management of Hepatitis C Virus Infection // J Hepatol. 2017. Vol. 67, Is. 2. P. 370–398.
43. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C: Final Update of the Series // J Hepatol. 2020. Vol. 73, Is. 5. P. 1170–1218.
44. Alpalhão M., Borges-Costa J., Filipe P. Psoriasis in HIV Infection: An Update // National Library of Medicine. 2019. Vol. 30, Is. 6. P. 596–604. DOI 10.1177/0956462419827673.
45. Boehncke W. H., Schon M. P. Psoriasis // Lancet. 2015. Vol. 386, Is. 9997. P. 983–994. DOI 10.1016/S0140-6736(14)61909-7.

28. Strober B., Gooderham M., de Jong E. M. G. J. et al. Depressive Symptoms, Depression, and the Effect of Biologic Therapy among Patients in Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR) // J Am Acad Dermatol. 2018. Vol. 78, Is. 1. P. 70–80.
29. Lee S. J., Tato M. C., Joyce-Saikh B. Interleukin-23-Independent IL-17 Production Regulates Intestinal Epithelial Permeability // Immunity. 2015. Vol. 43, Is. 4. P. 727–738. DOI 10.1016/j.immuni.2015.09.003.
30. Rodriguez-Zuniga M. J. M., Garcia-Perdomo H. A. Systematic Review and Meta-Analysis of the Association between Psoriasis and Metabolic Syndrome // J Am Acad Dermatol. 2017. Vol. 77, Is. 4. P. 657–666.E8.
31. Ikumi K., Odanaka M., Shime H. et al. Hyperglycemia Is Associated with Psoriatic Inflammation in Both Humans and Mice // J Invest Dermatol. 2019. Vol. 139, Is. 6. P. 1329–1338.E7. DOI 10.1016/j.jid.2019.01.029.
32. Von Stebut E., Reich K., Thaci D. et al. Impact of Secukinumab on Endothelial Dysfunction and Other Cardiovascular Disease Parameters in Psoriasis Patients over 52 Weeks // J Invest Dermatol. 2019. Vol. 139, Is. 5. P. 1054–1062.
33. Hjuler K. F., Bottcher M., Vestergaard C. et al. Increased Prevalence of Coronary Artery Disease in Severe Psoriasis and Severe Atopic Dermatitis // Am J Med. 2015. Vol. 128, Is. 12. P. 1325–1334.E2.
34. Elnabawi Y. A., Dey A. K., Goyal A. et al. Coronary Artery Plaque Characteristics and Treatment with Biologic Therapy in Severe Psoriasis: Results from a Prospective Observational Study // Cardiovasc Res. 2019. Vol. 115, Is. 4. P. 721–728.
35. Wu J. J., Guerin A., Sundaram M. et al. Cardiovascular Event Risk Assessment in Psoriasis Patients Treated with Tumor Necrosis Factor-Alpha Inhibitors Versus Methotrexate // J Am Acad Dermatol. 2017. Vol. 76, Is. 1. P. 81–90.
36. Hu Y., Chen Z., Gong Y., Shi Y. A Review of Switching Biologic Agents in the Treatment of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis // Clin Drug Investig. 2018. Vol. 38. P. 191–199.
37. Costanzo A., Malara G., Pelucchi C. et al. Effectiveness End Points in Real-World Studies on Biological Therapies in Psoriasis: Systematic Review with Focus on Drug Survival // Dermatology. 2018. Vol. 234, No. 1–2. P. 1–12.
38. Van den Reek J. M. P. A., Kievit W., de Jong E. M. G. J. Comment on "Drug Survival Analysis Is not a Good Method for Assessing the Safety or Effectiveness of Systemic Therapies in Psoriasis" // Actas Dermosifliogr. 2017. Vol. 108, Is. 7. P. 695–696.
39. Mourad A., Straube S., Armijo-Olivo S., Gniadecki R. Factors Predicting Persistence of Biologic Drugs in Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis // Br J Dermatol. 2019. Vol. 181, Is. 3. P. 450–458.
40. Van der Schoot L. S., van den Reek J. M. P. A., Groenewoud J. M. M. et al. Female Patients Are Less Satisfied with Biological Treatment for Psoriasis and Experience More Side-Effects than Male Patients: Results from the Prospective BioCAPTURE Registry // J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019. Vol. 33, Is. 10. P. 1913–1920.
41. Verstappen M. M. S., King Y., Watson K. D. et al. Anti-TNF Therapies and Pregnancy: Outcome of 130 Pregnancies in the British Society for Rheumatology Biologics Register // Ann Rheum Dis. 2015. Vol. 70, Is. 5. P. 823–826. DOI 10.1136/ard.2010.140822.
42. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines: Management of Hepatitis C Virus Infection // J Hepatol. 2017. Vol. 67, Is. 2. P. 370–398.
43. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C: Final Update of the Series // J Hepatol. 2020. Vol. 73, Is. 5. P. 1170–1218.
44. Alpalhão M., Borges-Costa J., Filipe P. Psoriasis in HIV Infection: An Update // National Library of Medicine. 2019. Vol. 30, Is. 6. P. 596–604. DOI 10.1177/0956462419827673.
45. Boehncke W. H., Schon M. P. Psoriasis // Lancet. 2015. Vol. 386, Is. 9997. P. 983–994. DOI 10.1016/S0140-6736(14)61909-7.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ
Шади Х. Р. Сарсур – аспирант.
Н. С. Руднева – кандидат медицинских наук, главный врач, доцент.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS
Shadi Kh. R. Sarsur – Postgraduate.
N. S. Rudneva – Candidate of Sciences (Medicine), Chief Medical Officer, Associate Professor.

Научная статья
УДК 616.25-003.219 + 616.98:578
doi: 10.34822/2304-9448-2022-4-21-26

СПОНТАННЫЙ ПНЕВМОМЕДИАСТИНУМ НА ФОНЕ КОРОНАВИРУСНОЙ ПНЕВМОНИИ. ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

***Павел Валерьевич Васильев*[1]✉*, Бахалы Зульфигаровна Джафарова*[2]**
[1, 2]*Ханты-Мансийская государственная медицинская академия, Ханты-Мансийск, Россия*
[1, 2]*Окружная клиническая больница, Ханты-Мансийск, Россия*
[1]*drgivago@mail.ru*✉*, https://orcid.org/0000-0002-5942-0953*
[2]*bz.dzhafarova@hmgma.ru, https://orcid.org/0000-0003-4554-1591*

Аннотация. Цель – определение тактики ведения пациентов с развившимся спонтанным пневмомедиастинумом на фоне коронавирусной пневмонии. **Материалы и методы**. Проанализированы 70 случаев развития спонтанного пневмомедиастинума на фоне коронавирусной инфекции у пациентов, находящихся на стационарном лечении. **Результаты.** Среди пациентов с коронавирусной пневмонией, находящихся на лечении в Окружной клинической больнице г. Ханты-Мансийска, частота встречаемости спонтанного пневмомедиастинума, развитие которого чаще происходит при поражении более 75 % ткани легкого, составила 3,6 %. Статистически значимой взаимосвязи между исходами заболевания и выбором тактики ведения пациента (консервативной или хирургической) не получено. Пациентам со спонтанным пневмомедиастинумом на фоне ассоциированной с COVID-19 пневмонии не требуется дренирование переднего средостения.

Ключевые слова: COVID-19, новая коронавирусная инфекция, спонтанный пневмомедиастинум, спонтанный пневмоторакс, подкожная эмфизема

Шифр специальности: 3.1.9 Хирургия.

Для цитирования: Васильев П. В., Джафарова Б. В. Спонтанный пневмомедиастинум на фоне коронавирусной пневмонии. Тактика ведения пациентов // Вестник СурГУ. Медицина. 2022. № 4 (54). С. 21–26. DOI 10.34822/2304-9448-2022-4-21-26.

ВВЕДЕНИЕ

Вспышка заболеваемости вирусом SARS-CoV-2, зафиксированная впервые в конце 2019 г. и ставшая вскоре пандемией, явилась чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения и поставила перед специалистами множество задач, связанных с оказанием медицинской помощи пациентам. Наиболее распространенным проявлением COVID-19 явилось развитие пневмонии. Именно тяжелое диффузное альвеолярное повреждение стало основной причиной госпитализации пациентов для дальнейшего стационарного лечения. Спонтанный пневмомедиастинум (СПМ), является осложнением при пневмонии у пациентов с установленным диагнозом COVID-19, предполагаемой причиной которого может служить повреждение альвеол, при котором происходит их разрыв (рис. 1). Это так называемый эффект Macklin, при котором разный градиент давления в легочной интерстициальной ткани и в альвеолах приводит к прорыву последних. Быстро высвободившийся воздух из зоны спонтанного разрыва расслаивает периваскулярную и перибронхиальную ткани, проникает в корень легкого и оттуда поступает в средостение [1, 2].

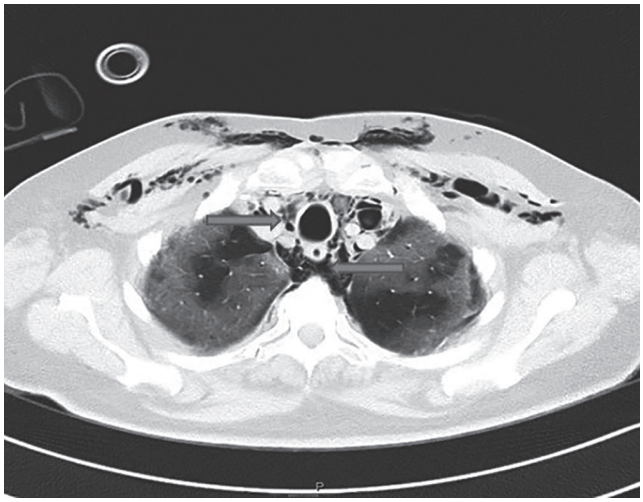


Рис. 1. Компьютерная томография органов грудной клетки пациента А. Стрелками обозначены участки воздуха в средостении (фото авторов)

В последующем постепенное нарастание давления в средостении приводит к переходу газа в подкожную клетчатку, вызывая при этом подкожную эмфизему (ПЭ) (рис. 2). Спонтанный пневмоторакс (СПТ) является изолированным осложнением у пациентов с ассоциированной с COVID-19 пневмонией, которое влияет на исходы заболевания [3].

По результатам нашего исследования, СПМ не является таким редким осложнением, как отмечает-

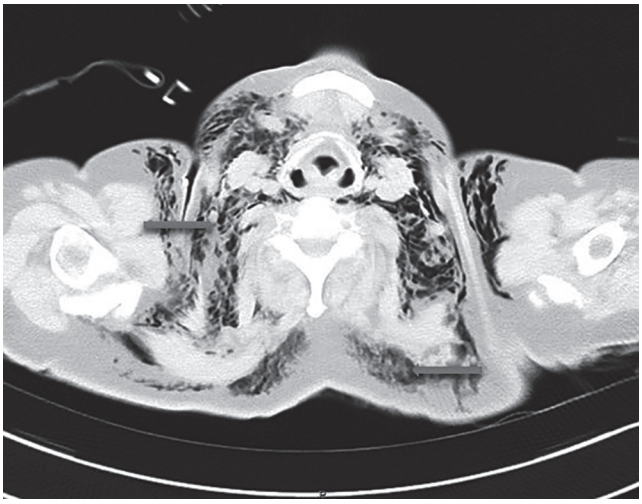


Рис. 2. Компьютерная томография органов грудной клетки пациента Б. с развившейся подкожной эмфиземой. Стрелками обозначены участки воздуха (фото авторов)

ся в некоторых научных публикациях [4–6]. Частота встречаемости данного осложнения составила 2,6 % среди пациентов с COVID-19, находящихся на стационарном лечении в Окружной клинической больнице (ОКБ) г. Ханты-Мансийска. Проблема лечения СПМ у пациентов с поражением легких на фоне новой коронавирусной инфекции недостаточно изучена и далека от своего решения. Актуальным остается вопрос выбора хирургической тактики и оптимальной стратегии лечения, а главной проблемой – необходимость дренирования переднего средостения.

Цель – определение тактики ведения пациентов с развившимся спонтанным пневмомедиастинумом на фоне коронавирусной пневмонии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе ОКБ г. Ханты-Мансийска. Было выполнено ретроспективное исследование методом сплошной выборки. Объектами исследования стали 70 пациентов с поражением легких, по данным компьютерной томографии (КТ), и наличием СПМ, находящихся на стационарном лечении в инфекционном отделении. Средний возраст пациентов составил 62 года. Критерии включения: пациенты с положительным ПЦР-тестом на коронавирус SARS-CoV-2; пациенты, у которых выявлена пневмония и СПМ по результатам компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки.

Критерии исключения: пациенты с COVID-19 пневмонией, у которых развитие СПМ ассоциировано с повреждением мембранозной части трахеи, развившимся после выполненной трахеостомии, подтвержденным при фибробронхоскопии.

Пациенты были разделены на 2 группы: основная группа – 39 пациентов, получавших консервативное лечение; контрольная группа – 31 пациент, которым было проведено дренирование. Пациенты контрольной группы были разделены на 3 подгруппы, у которых было произведено: дренирование переднего средостения; дренирование плевральной полости; дренирование плевральной полости и переднего средостения – 14, 9 и 8 больных соответственно (табл.). Пациенты в исследуемых группах сравнимы по полу, возрасту и сопутствующей патологии без статистически значимых отличий.

Original article

SPONTANEOUS PNEUMOMEDIASTINUM COMORBID WITH CORONAVIRUS PNEUMONIA. PATIENT MANAGEMENT

***Pavel V. Vasilyev*[1]✉*, Bakhaly Z. Dzhafarova*[2]**

[1, 2]Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia

[1, 2]District Clinical Hospital, Khanty-Mansiysk, Russia

[1]drgivago@mail.ru✉, https://orcid.org/0000-0002-5942-0953

[2]bz.dzhafarova@hmgma.ru, https://orcid.org/0000-0003-4554-1591

Abstract. The study aims to propose management strategies for patients with spontaneous pneumomediastinum comorbid with coronavirus pneumonia. **Materials and methods.** 70 patients with spontaneous pneumomediastinum comorbid with coronavirus pneumonia were examined. **Results.** Spontaneous pneumomediastinum often develops in more than 75 % of lung tissue damage. Spontaneous pneumomediastinum occurred in 3.6 % of COVID-19 pneumonia patients admitted to Khanty-Mansiysk District Clinical Hospital. There was no statistical significance in correlation between disease outcomes and patient management strategies (non-surgical or surgical one). Therefore, patients with spontaneous pneumomediastinum associated with COVID-19 pneumonia do not require anterior mediastinum drainage.

Keywords: COVID-19, novel coronavirus infection, spontaneous pneumomediastinum, spontaneous pneumothorax, subcutaneous emphysema

Code: 3.1.9. Surgery.

For citation: Vasilyev P. V., Dzhafarova B. Z. Spontaneous Pneumomediastinum Comorbid with Coronavirus Pneumonia. Patient Management // Vestnik SurGU. Medicina. 2022. No. 4 (54). P. 21–26. DOI 10.34822/2304-9448-2022-4-21-26.

Статистическая обработка материла осуществлялась в программе Excel 2013 и Statistica. Учитывая малочисленность и неоднородность выборки по числу пациентов, оценка статистической значимости результатов проводилась с использованием непараметрических методов. Для количественных данных оценен непараметрический критерий Манна – Уитни, для качественных – хи-квадрат Пирсона. Статистически значимыми считались различия при $p \leq 0,05$.

Оценка степени поражения легких определялась по результатам компьютерной томографии. Чтобы оценить объем поражения легких был принят единый стандарт классификации вирусных пневмоний по степени тяжести.

Исследование и публикация были одобрены этическим комитетом Ханты-Мансийской государственной медицинской академии и администрацией ОКБ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Развитие СПМ возникало у пациентов в среднем на 11-е сутки нахождения в больнице. Во многих исследованиях [3, 7] указывается, что СПМ возникает чаще на 19 ± 4 дня после появления первых симптомов.

Вовлечение в воспалительный процесс более 75 % ткани легкого было зафиксировано у 39 % пациентов, поступивших на стационарное лечение, на момент развития СПМ КТ-4 обнаружено в 86 % случаев (рис. 3, 4).

Таким образом, тяжелое поражение легких увеличивает риски развития СПМ. Также необходимо подчеркнуть, что наличие СПМ значительно ухудшает течение заболевания [8, 9]. У 64 % пациентов группы консервативного лечения был зафиксирован летальный исход. В группе дренирования такой же исход был в 84 % случаев (табл.).

Таблица

Сравнительная характеристика исходов у пациентов при выборе различной тактики лечения, абс., %

Исход	Лечение консервативное	Лечение с дренированием	p (ДИ)
Общий исход в зависимости от выбранной тактики лечения			
Летальный	25 (64)	26 (84)	0,10
Выживание	14 (36)	5 (16)	
Исход заболевания в зависимости от выбранной тактики дренирования			
Дренирование плевральной полости			
Летальный	25 (64)	12 (86)	0,18
Выживание	14 (36)	2 (14)	
Дренирование переднего средостения			
Летальный	25 (64)	7 (78)	0,7
Выживание	14 (36)	2 (22)	
Дренирование плевральной полости и переднего средостения			
Летальный	25 (64)	7 (88)	0,25
Выживание	14 (36)	1 (12)	

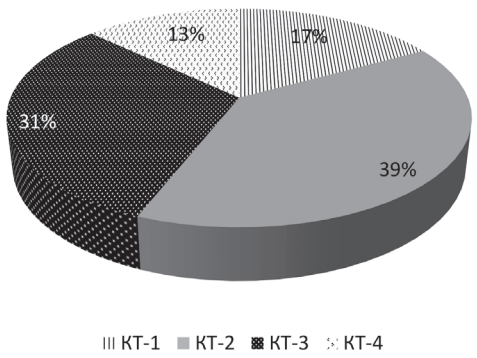


Рис. 3. Компьютерная томография органов грудной клетки у пациентов в первый день

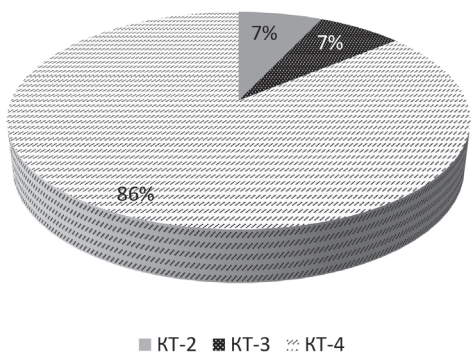


Рис. 4. Компьютерная томография органов грудной клетки у пациентов на момент развития спонтанного пневмоторакса

При сравнительном межгрупповом анализе выяснилось, что средний возраст у пациентов с летальным исходом как при консервативном ведении пациента, так и при активной хирургической тактике был статистически значимо выше, нежели у выживших пациентов (рис. 5).

Количество дней госпитализации был больше у выживших и выздоровевших пациентов. У пациентов, которым было произведено дренирование, статистически значимо больше количество койко-дней лечения (p = 0,0002): на фоне консервативного лечения – в среднем 44 койко-дня, при дренировании – 60 койко-дней (рис. 6).

Уровень С-реактивного белка (СРБ) у пациентов в первый день госпитализации был исходно выше, чем в день развития осложнений (рис. 7, 8). Данный факт возможно связан с нарушением компенсаторных механизмов организма на фоне тяжелого течения заболевания, а именно со снижением синтетической функции печени.

При исследовании выявлено, что уровень лактата у пациентов, которые были дренированы и погибли, был выше чем у выживших (рис. 9).

Возможной причиной развития СПМ многие считали нахождение пациентов на аппарате искусственной вентиляции легких (ИВЛ), однако является ли баротравма явной причиной развития СПМ – не доказано [10, 11]. Так, только у 24 % пациентов с СПМ находились на ИВЛ – статистически значимых различий между развитием СПМ и нахождением на ИВЛ не выявлено. Установлено, что сопутствующая патология достоверно не влияет на исходы заболевания (рис. 10).

Согласно анализу публикаций о вакцинации от новой коронавирусной инфекции, среди невакцинированных пациентов летальный исход был выше, при этом результаты являются статистически незначимыми.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Наличие или отсутствие сопутствующей патологии достоверно не влияет на исходы заболевания, однако в группе с наличием более двух сопутствующих заболеваний пациентов с летальным исходом больше.

2. Развитие спонтанного пневмоторакса не зависит от искусственной вентиляции легких – у 76 % пациентов ни до, ни в момент развития осложнения ИВЛ не проводилась.

3. Пациенты со спонтанным пневмотораксом на фоне ассоциированной с COVID-19 пневмонией, согласно полученным результатам исследования, не требуют дренирования переднего средостения – достоверной взаимосвязи между исходами заболевания и выбором тактики ведения пациента не получено.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

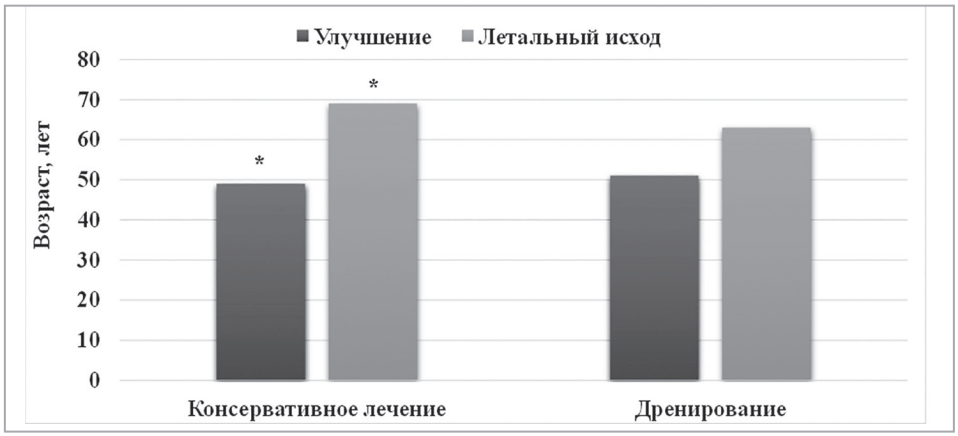


*Рис. 5. Сравнительный межгрупповой анализ исходов заболевания пациентов в зависимости от возраста, *p < 0,05*

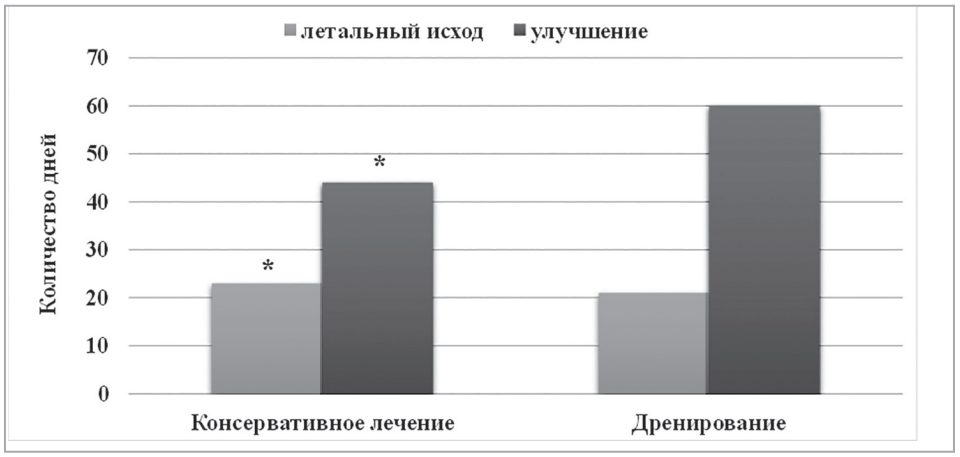


*Рис. 6. Межгрупповой анализ взаимосвязи исходов лечения пациентов и длительности госпитализации, *p < 0,05*

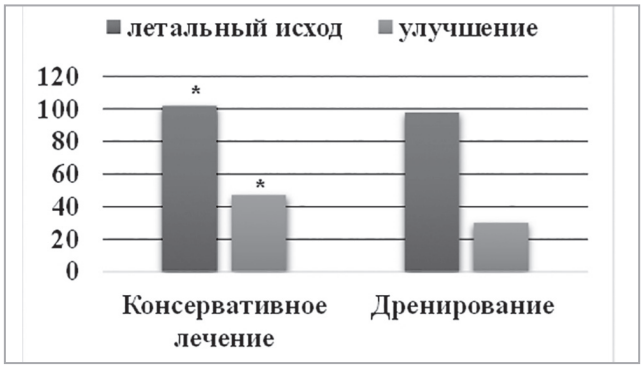


*Рис. 7. Показатели С-реактивного белка (мг/л) в первый день заболевания, *p < 0,05*

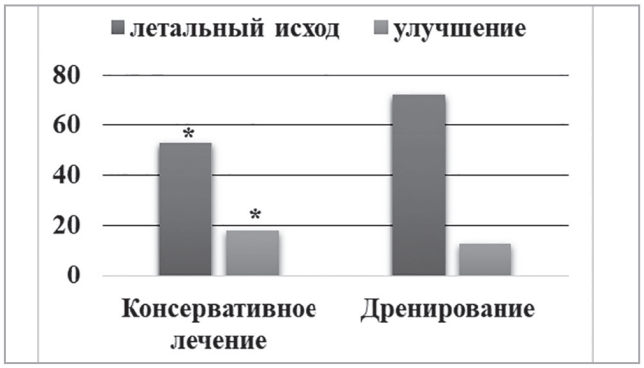


*Рис. 8. Показатели С-реактивного белка (мг/л) в момент развития спонтанного пневмоторакса, *p < 0,05*

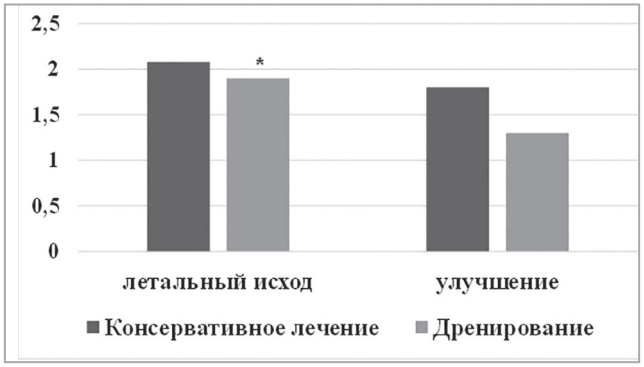


*Рис. 9. Показатели лактата (ммоль/л) у пациентов после развития спонтанного пневмоторакса, *p < 0,05*

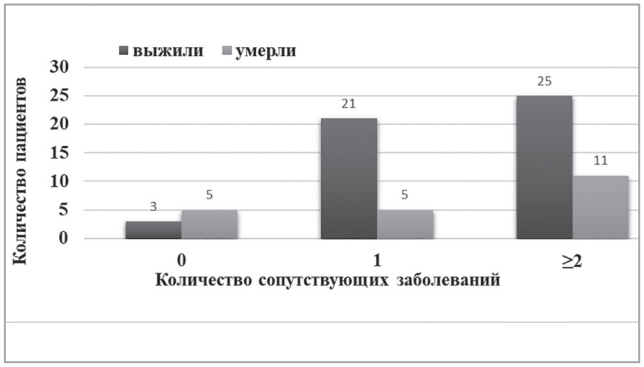


Рис. 10. Исходы лечения пациентов в зависимости от количества сопутствующей патологии

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Wintermark M., Wicky S., Schnyder P., Capasso P. Blunt Traumatic Pneumomediastinum: Using CT to Reveal the Macklin Effect // American Journal of Roentgenology. 1999. Vol. 172, Is. 1. P. 129–130.
2. Macklin C. C. Transport of Air along Sheaths of Pulmonic Blood Vessels from Alveoli to Mediastinum // Archives of Internal Medicine. 1939. Vol. 64, Is. 5. P. 913–926.
3. Elhakim T. S., Abdul H. S., Pelaez Romero C., Rodriguez-Fuentes Y. Spontaneous Pneumomediastinum, Pneumothorax and Subcutaneous Emphysema in COVID-19 Pneumonia: A Rare Case and Literature Review // BMJ Case Rep. 2020. Vol. 13, Is. 12. P. e239489. DOI 10.1136/bcr-2020-239489.
4. Лестева Н. А., Адиева Е. В., Лесина С. С. и др. Пневмомедиастинум на фоне коронавирусной пневмонии: клинич. наблюдения // Вестн. анестезиологии и реаниматологии. 2021. Т. 18, № 3. С. 23–29.
5. Павликова Е. П., Агапов М. А., Малахов П. С. и др. Эмфизема средостения – специфическое осложнение COVID-19: клинич. наблюдение // Общая реаниматология. 2021. Т. 17, № 2. С. 4–15.
6. Wang J., Su X., Zhang T., Zheng C. Spontaneous Pneumomediastinum: A Probable Unusual Complication of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia // Korean J Radiol. 2020. Vol. 21, Is. 5. P. 627–628. DOI 10.3348/kjr.2020.0281.
7. Yassin Z., Ebrahimian M., Motamedi O. et al. Spontaneous Pneumothorax and Pneumomediastinum in Patients with COVID-19: A Case Series from Iran // Clin Case Rep. 2022. Vol. 10. P. e05355. DOI 10.1002/ccr3.5355.
8. Hazariwala V., Hadid H., Kirsch D. et al. Spontaneous Pneumomediastinum, Pneumopericardium, Pneumothorax and Subcutaneous Emphysema in Patients with COVID-19 Pneumonia, a Case Report // J Cardioth Surg. 2020. Vol. 15, Is. 1. P. 301. DOI 10.1186/s13019-020-01308-7.
9. Janssen J., Kamps M. J. A., Joosten T. M. B., Barten D. G. et al. Spontaneous Pneumomediastinum in a Male Adult with COVID-19

REFERENCES

1. Wintermark M., Wicky S., Schnyder P., Capasso P. Blunt Traumatic Pneumomediastinum: Using CT to Reveal the Macklin Effect // American Journal of Roentgenology. 1999. Vol. 172, Is. 1. P. 129–130.
2. Macklin C. C. Transport of Air along Sheaths of Pulmonic Blood Vessels from Alveoli to Mediastinum // Archives of Internal Medicine. 1939. Vol. 64, Is. 5. P. 913–926.
3. Elhakim T. S., Abdul H. S., Pelaez Romero C., Rodriguez-Fuentes Y. Spontaneous Pneumomediastinum, Pneumothorax and Subcutaneous Emphysema in COVID-19 Pneumonia: A Rare Case and Literature Review // BMJ Case Rep. 2020. Vol. 13, Is. 12. P. e239489. DOI 10.1136/bcr-2020-239489.
4. Lesteva N. A., Adieva E. V., Lesina S. S. et al. COVID-19 Pneumonia Pneumomediastinum. Clinical Cases // Messenger of Anesthesiology and Resuscitation. 2021. Vol. 18, No. 3. P. 23–29. (In Russian).
5. Pavlikova E. P., Agapov M. A., Malakhov P. S. et al. Mediastinal Emphysema as a Specific Complication of COVID-19 (Case Report) // General Reanimatology. 2021. Vol. 17, No. 2. P. 4–15. (In Russian).
6. Wang J., Su X., Zhang T., Zheng C. Spontaneous Pneumomediastinum: A Probable Unusual Complication of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia // Korean J Radiol. 2020. Vol. 21, Is. 5. P. 627–628. DOI 10.3348/kjr.2020.0281.
7. Yassin Z., Ebrahimian M., Motamedi O. et al. Spontaneous Pneumothorax and Pneumomediastinum in Patients with COVID-19: A Case Series from Iran // Clin Case Rep. 2022. Vol. 10. P. e05355. DOI 10.1002/ccr3.5355.
8. Hazariwala V., Hadid H., Kirsch D. et al. Spontaneous Pneumomediastinum, Pneumopericardium, Pneumothorax and Subcutaneous Emphysema in Patients with COVID-19 Pneumonia, a Case Report // J Cardioth Surg. 2020. Vol. 15, Is. 1. P. 301. DOI 10.1186/s13019-020-01308-7.
9. Janssen J., Kamps M. J. A., Joosten T. M. B., Barten D. G. et al. Spontaneous Pneumomediastinum in a Male Adult with COVID-19

Pneumonia // Am J Emerg Med. 2020. Vol. 40. P. 228.e3–228.35. DOI 10.1016/j.ajem.2020.07.066.
10. Wadhawa R., Thakkar A., Chhanwal H. S. et al. Spontaneous Pneumomediastinum and Subcutaneous Emphysema in Patients with COVID-19 // Saudi J Anaesth. 2021. Vol. 15, Is. 2. P. 93–96. DOI 10.4103/sja.sja_939_20.
11. Lemmers D. H. L., Abu Hilal M., Bnà C. et al. Pneumomediastinum and Subcutaneous Emphysema in COVID-19: Barotrauma or Lung Frailty // ERJ Open Res. 2020. Vol. 6, Is. 4. P. 00385–2020. DOI 10.1183/23120541.00385-2020.

Pneumonia // Am J Emerg Med. 2020. Vol. 40. P. 228.e3–228.35. DOI 10.1016/j.ajem.2020.07.066.
10. Wadhawa R., Thakkar A., Chhanwal H. S. et al. Spontaneous Pneumomediastinum and Subcutaneous Emphysema in Patients with COVID-19 // Saudi J Anaesth. 2021. Vol. 15, Is. 2. P. 93–96. DOI 10.4103/sja.sja_939_20.
11. Lemmers D. H. L., Abu Hilal M., Bnà C. et al. Pneumomediastinum and Subcutaneous Emphysema in COVID-19: Barotrauma or Lung Frailty // ERJ Open Res. 2020. Vol. 6, Is. 4. P. 00385–2020. DOI 10.1183/23120541.00385-2020.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ
П. В. Васильев – кандидат медицинских наук, доцент.
Б. З. Джафарова – ассистент.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS
P. V. Vasilyev – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor.
B. Z. Dzhafarova – Assistant Professor.

Научная статья
УДК 618.3-06:616.12
doi: 10.34822/2304-9448-2022-4-27-35

АНАЛИЗ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА У ЖЕНЩИН С РЕПРОДУКТИВНЫМИ ПОТЕРЯМИ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИИ СРЕДНЕГО ПРИОБЬЯ

Виктория Сергеевна Шелудько[1]✉, Анжелика Эдуардовна Каспарова[2], Людмила Васильевна Коваленко[3], Александра Дмитриевна Дели[4]
[1, 2, 3, 4]Сургутский государственный университет, Сургут, Россия
[2]Ханты-Мансийская государственная медицинская академия, Ханты-Мансийск, Россия
[1]victoriasheludko@mail.ru✉, https://orcid.org/0000-0002-7814-6005
[2]anzkasparova@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-7665-2249
[3]lvkhome@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-5708-7328
[4]Deli_Alexandra@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-0540-3170

Аннотация. Цель – выявление особенностей вегетативной регуляции у женщин с репродуктивными потерями в анамнезе, проживающих в субарктическом регионе, для улучшения исходов последующих беременностей. **Материалы и методы.** Проведено проспективное исследование вариабельности ритма сердца с ортостатической пробой у женщин с репродуктивными потерями в анамнезе. Основную группу составили 36 женщин с привычным невынашиванием, контрольную группу – 29 женщин с одним эпизодом потери беременности (неразвивающаяся беременность или самопроизвольный выкидыш до 21 + 6 недель беременности). Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.8.3 (ООО «Статтех», Россия). **Результаты.** Для женщин с репродуктивными потерями, проживающих в условиях Среднего Приобья, характерно состояние симпатикотонии, причем данное смещение вегетативного баланса является уравновешенным и компенсированным согласно показателям активной ортостатической пробы. Полученные данные позволяют проводить персонифицированную реабилитацию и предгравидарную подготовку к следующей беременности.

Ключевые слова: привычное невынашивание, вариабельность ритма сердца, вегетативный баланс, Среднее Приобье

Финансирование: исследование выполнено при финансовой поддержке Фонда научно-технологического развития Югры в рамках научного проекта № 2022-05-04.

Шифр специальности: 3.1.4 Акушерство и гинекология.
3.3.3 Патологическая физиология.

Для цитирования: Шелудько В. С., Каспарова А. Э., Коваленко Л. В., Дели А. Д. Анализ вариабельности ритма сердца у женщин с репродуктивными потерями, проживающих на территории Среднего Приобья // Вестник СурГУ. Медицина. 2022. № 4 (54). С. 27–35. DOI 10.34822/2304-9448-2022-4-27-35.

ВВЕДЕНИЕ

Охрана здоровья матери и ребенка является приоритетным направлением развития государственного здравоохранения в рамках реализации Концепции демографической политики Российской Федерации до 2025 г., поэтому проблема репродуктивных неудач и сохраняющаяся тенденция невынашивания беременности остается актуальной [1]. 10–20 % клинически диагностированных беременностей заканчивается выкидышем. Примерно у 9 из 100 пациенток со спонтанным прекращением гестации наблюдают неразвивающуюся беременность. Наряду с этим причина прерывания беременности полиэтиологична. К спонтанным потерям беременности чаще относят генетические и хромосомные аномалии, составляющие до 80 % первого случая потери беременности. Немаловажной причиной привычного невынашивания является патология эндометрия, в развитии которой большую роль играет хронический эндометрит и регенераторно-пластическая недостаточность, анатомические аномалии матки, эндокринные нарушения, недостаточность витамина D. Неблагоприятные условия проживания являются определенным фактором риска репродуктивных неудач. Климатические особенности Среднего Приобья, к которому относится Ханты-Мансийский автономный округ – Югра, характеризуются климатической нестабильностью, относительной высокой промышленной загрязненностью и другими неблагоприятными влияниями, что приводит к напряжению систем гемостаза в процессе компенсации физиологических процессов адаптации. Процессы адаптации к новым условиям проживания находят свое отражение и в процессах роста, развития и становление репродуктивной функции. Они влияют на течение и исходы гестации, как на наиболее

уязвимые периоды жизни женщины [2–4]. Адаптация организма к условиям высоких широт осуществляется через формирование приспособительных реакций на уровне центральной и вегетативной нервной систем, закрепляя их условно-рефлекторное влияние на функцию репродуктивных органов. В поисках причин привычного невынашивания у женщин, проживающих в условиях Среднего Приобья, проведен анализ координированной направленности симпатического и парасимпатического отдела вегетативной нервной системы в механизмы привычного невынашивания, что чрезвычайно важно для улучшения исходов последующих беременностей.

Смена места обитания человека инициирует адаптационные изменения организма, которые в первую очередь затрагивают сердечно-сосудистую и вегетативную нервную системы. Так, на начальных этапах адаптации к северным условиям, по данным ряда исследователей, происходят сдвиги вегетативного баланса в сторону повышения активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы [5, 6]. Стимуляция работы сердечно-сосудистой системы (ССС) обусловлена увеличенной функциональной активностью надпочечников, что в целом помогает организму приспособиться к изменению внешней среды. Если адаптационный потенциал организма невелик, то патогенетические механизмы стресса в условиях Севера не позволяют завершить адаптацию, что приводит к нарушению микроциркуляции, изменению профиля артериального давления (АД) в сторону гипертонии, изменению уровня провоспалительных медиаторов и цитокинов.

Активность центров вегетативной нервной системы (ВНС) находится под регулирующим влиянием центральной нервной системы (ЦНС). Так, кора головного мозга и подкорковые структуры контролируют работу парасимпатического и симпатического отдела ВНС, расположенных в продолговатом мозге [5]. Кора головного мозга, гипоталамус, ствол мозга, спинной мозг оказывают влияние прежде всего на функционирование ССС, но и на репродуктивную функцию.

Интегративным центром ВНС является кора головного мозга. Структуры ствола мозга обеспечивают поддержание вегетативного баланса. Так, разные отделы гипоталамуса отвечают за активацию парасимпатического и симпатического отделов ВНС: трофотропные отделы регулируют работу парасимпатического отдела, а эрготропные – симпатического отдела ВНС. В экстремальных ситуациях гомеостаз обеспечивается работой симпатической нервной системы, в то время как парасимпатическая система регулирует гомеостаз при воздействии раздражителей умеренной и слабой силы [5].

В контексте биологической кибернетики функционирование ССС можно представить схемой, предложенной Р. М. Баевским [2] (рис. 1).

Original article

AN ANALYSIS OF HEART RATE VARIABILITY IN WOMEN LIVING IN THE MIDDLE OB AREA FOLLOWING PREGNANCY LOSS

Viktoriya S. Sheludko[1]✉, Anzhelika E. Kasparova[2], Lyudmila V. Kovalenko[3], Aleksandra D. Deli[4]

[1, 2, 3, 4]Surgut State University, Surgut, Russia

[2]Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia

[1]victoriasheludko@mail.ru✉, https://orcid.org/0000-0002-7814-6005

[2]anzkasparova@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-7665-2249

[3]lvkhome@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-5708-7328

[4]Deli_Alexandra@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-0540-3170

Abstract. The study aims to detect features of autonomic regulation in women living in the subarctic region following pregnancy losses in order to improve the outcomes of subsequent pregnancies. **Materials and methods.** A prospective study of heart rate variability in women with pregnancy losses in anamnesis was conducted using a head-up tilt-table test. The main group consisted of 36 women who had recurrent miscarriages, the control group included 29 women who had one pregnancy loss (non-developing pregnancy or spontaneous miscarriage before 21 + 6 weeks of pregnancy). Statistical analysis was carried out using the StatTech 2.8.3 (by Stattech LLC, Russia). **Results.** Sympathicotonia is common in women who live in the Middle Ob area following pregnancy losses. Moreover, the shift in the autonomic balance is balanced and compensated according to the active head-up tilt-table test. The data obtained enables personalized rehabilitation and pre-gravid preparation for the next pregnancy.

Keywords: recurrent miscarriage, heart rate variability, autonomic balance, the Middle Ob area

Funding: the study was supported by the Foundation for Scientific and Technological Development of Ugra in the framework of the research project No. 2022-05-04.

Code: 3.1.4. Obstetrics and Gynaecology.
3.3.3. Pathophysiology.

For citation: Sheludko V. S., Kasparova A. E., Kovalenko L. V., Deli A. D. An Analysis of Heart Rate Variability in Women Living in the Middle Ob Area Following Pregnancy Loss // Vestnik SurGU. Medicina. 2022. No. 4 (54). P. 27–35. DOI 10.34822/2304-9448-2022-4-27-35.

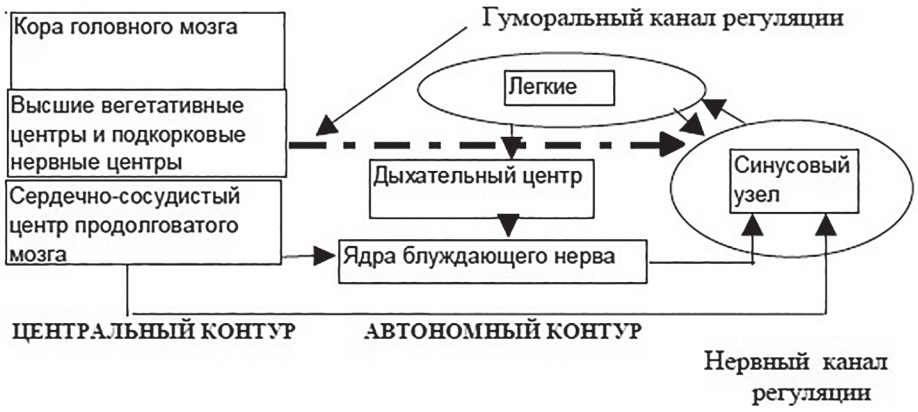


Рис. 1. Кибернетическая двухконтурная модель регуляции сердечного ритма

Теория адаптации Г. Селье описывает фазовый характер адаптационных реакций и объясняет этиопатогенез развития патологических процессов и заболеваний при декомпенсировании регуляторных систем при различных стрессорных воздействиях. ССС первой реагирует на воздействие срессорных факторов и может являться довольно чувствительным маркером адаптационных реакций, проявление которых можно оценить с помощью оценки вариабельности ритма сердца (ВРС) [7].

Таким образом, анализ ВРС позволяет оценить адаптационные процессы организма с учетом многофакторного воздействия на сердечный ритм, что имеет большое значение для практикующего врача, поскольку позволяет диагностировать энергодефицитные состояния и с позиций персонифицированной медицины проводить их коррекцию [1, 5].

Цель – выявление особенностей вегетативной регуляции у женщин с репродуктивными потерями в анамнезе, проживающих в субарктическом регионе, для улучшения исходов последующих беременностей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное исследование у женщин с репродуктивными потерями в анамнезе. Основную группу составили 36 женщин с привычным невынашиванием (ПН) – более 2 самопроизвольных прерываний беременности до 22 недель беременности. В контрольную группу вошли 29 женщин с одним эпизодом потери беременности (неразвивающаяся беременность или самопроизвольный выкидыш до 22 недель беременности. Диапазон возраста обследуемых составил от 20 до 44 лет. Группы были сопоставимы по длительности проживания на территории Среднего Приобья, представляя некоренное население и мигрантов, проживающих в условиях Севера от 5 лет и более (для женщин с ПН длительность проживания составила 18 (8–32) лет, а для женщин с однократной потерей беременности – 16 (6–27) лет. Экстрагенитальные заболевания в обеих группах встречались одинаково часто. Структура соматической патологии представлена: ожирением 1-й степени – у 11,1 % (n = 4) женщин основной группы и у 3,4 % (n = 1) – контрольной группы; артериальной гипертензией 1-й степени – у 5,6 % (n = 2) женщин с ПН и у 10 % (n = 3) пациенток контрольной группы. Среди значимой эндокринной патологии отмечен субклинический гипотиреоз, наблюдаемый у 16 % (n = 5) женщин с ПН и 10 % (n = 3) женщин с однократной потерей беременности. Возраст менархе в обеих группах приходился на 13–14 лет, характер менструальной функции был регулярный. У женщин основной группы с ПН отмечено более ранее начало половой жизни, приходящееся на возраст 18 лет, тогда как у женщин с однократной потерей беременности отмечено начало половой жизни после 19 лет ($p < 0,012$). Значимых различий при анализе гинекологической патологии получено не было. Однако у женщин с ПН в 2 раза чаще отмечена заболеваемость миомой тела матки (24 %, n = 8), среди воспалительных заболеваний чаще отмечен аэробый вагинит (32 %, n = 11), течение хронического эндометрита (38 %, n = 13) и аднексита (26 %, n = 9), что в 3 раза выше по сравнению с контрольной группой. Также среди факторов риска в основной группе, по данным УЗИ и пайпель-биопсии, отмечена регенераторно-пластическая недостаточность эндометрия (2,8 %, n = 1) и синдром поликистозных яичников (5,6 %, n = 2). Беременность закончилась срочными родами у женщин с ПН (4,5 %, n = 1) и однократной потерей беременности (5,1 %, n = 1). При этом преждевременные роды несколько чаще наступили в контрольной группе (10,3 %, n = 3) по сравнению с основной группой (5,6 %, n = 2) ($\chi^2 = 0,07$; $p = 0,7895$). Количество медицинских абортов были сопоставимы у женщин основной и контрольной групп (16,6 %, n = 6) и (17,2 %, n = 5) ($\chi^2 = 0,08$; $p = 0,7825$) соответственно.

Исследование ВРС выполнялось по протоколу коротких записей в течение 5 мин в состоянии покоя лежа, а также в положении сидя (ортостатическая проба). Исследование ВРС проводили в течение первых двух недель после прерывания беременности в первую фазу менструального цикла. Для работы использован электрокардиограф «ВНС-ритм» с программой для анализа вариабельности ритма сердца Поли-Спектр-Ритм (г. Иваново, ООО «Нейрософт», лицензия от 28.10.2015 № ФС-99-04-003147). Исключены внешние воздействия, способные повлиять на результаты исследования.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.8.3 (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели нормальному распределению оценивались с помощью критерия Шапиро – Уилка. При нормальном распределении проводилось описание посредством арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95 %-го доверительного интервала (95 % ДИ), при его отсутствии использовались такие параметры как медиана (Me) и нижний и верхний квартиль ($Q_1 – Q_3$). Сравнение двух групп выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента и с помощью U-критерия Манна – Уитни методом частотного анализа. Для оценки двух связанных групп использовались парный t-критерий Стьюдента и критерий Уилкоксона [8].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У пациенток с невынашиванием беременности изучена оценка временных показателей ВРС, характеризующих вариативность ритма, как индикатор состояния системы регуляции и способность к адаптации в целом. Большая вариативность ритма сердца позволяет легче приспосабливаться к меняющимся условиям среды с меньшим напряжением регуляторных систем (табл. 1).

Таблица 1

Временные показатели вариабельности ритма сердца

Показатели	Контрольная группа n = 29		Основная группа n = 36		p
	M ± SD/Me	95 % ДИ/Q_1–Q_3	M ± SD/Me	95 % ДИ/Q_1–Q_3	
RRNN (мс)	779,76 ± 117,44	735,09–824,43	809,89 ± 85,76	780,87–838,91	0,237
SDNN (мс)	30,00	24,00–42,00	39,00	29,75–51,00	0,029
RMSSD (мс)	24,00	16,00–34,00	33,50	20,00–42,25	0,056
pNN50 (%)	2,50	0,60–9,20	5,55	1,08–19,98	0,068
CV (%)	3,94	3,31–4,51	4,88	3,79–6,57	0,035

Примечание: RRNN (мс)/RRNN (ms) – средняя длительность R-R интервала; SDNN (мс)/SDNN (ms) – стандартное отклонение R-R интервала, RMSSD (мс)/RMSSD (ms) – среднеквадратичное отклонение соседних R-R интервалов, pNN50 (%) – число последовательных пар RR-интервалов, отличающихся более чем на 50 ms, деленное на общее число всех RR-интервалов, CV (%) – коэффициент вариации.

При анализе временных характеристик ВРС получены статистически значимые различия SDNN (рис. 2), причем в обеих исследуемых группах данные соответствовали выраженному преобладанию симпатической иннервации [5, 6]. Однако у женщин с ПН вариативность ритма сердца была выше по сравнению с показателями женщин контрольной группы и составляла 39 мс и 30 мс соответственно ($p < 0,029$).

Также значимо отличался коэффициент вариации CV %, $p < 0,035$ (рис. 3). Показатель CV %, представляя собой нормированную оценку SDNN с учетом влияния ЧСС, позволил более точно оценить временные показатели ВРС. У пациенток с ПН CV % составлял 4,88 мс, что позволило отнести их к группе нормотоников. У женщин контрольной группы с потерей одной беременности показатели параметра CV % были ниже нормы – 3,94 мс, что свидетельствует в пользу симпатикотонии [6].

Остальные временные параметры RRNN, RMSSD, pNN 50 % не получили значимой статистической разницы.

Вегетативный статус исследуемой когорты был оценен с помощью спектрального анализа, детализирующего структуру ВРС. Анализ волновой структуры колебаний ритма сердца позволяет определить физиологические механизмы, обеспечивающие достижение вегетативного баланса и постоянство гомеостаза. Спектральные характеристики ВРС женщин обеих групп представлены в табл. 2.

В ходе спектрального анализа отмечено статистически значимое снижение общей мощности TP ($мс^2$) в контрольной группе – 918 ($мс^2$), при этом значение общей спектральной мощности в основной группе с ПН соответствует нижней границе нормы – 1 483,5 ($мс^2$), ($p < 0,02$). Данное снижение общей мощности спектра отражает влияние центральных эрготропных структур, что, возможно, ввиду выраженной эмоциональной окраски случая потери беременности находит свое отражение в преобладании волн очень низкой частоты VLF ($мс^2$) в обеих группах, однако доля данной частоты спектра была статистически значимо выше у женщин основной группы с ПН – 488 ($мс^2$), по сравнению с женщинами контрольной группы, у которых вклад VLF ($мс^2$) в спектре был равен 359 ($мс^2$), ($p < 0,029$) (рис. 4, 5).

Оценку внутриспектральных компонентов позволяет провести индекс LF/HF, который также был статистически значимо повышен в группе с потерей одной беременности (1,4) (симпатико-парасимпатическое превалирование) по отношению к пациенткам с ПН (1,03) ($p < 0,041$). При ПН отмечаются высокие показатели высокочастотной парасимпатической регуляции HF (439,50; $p < 0,021$), что в 2,3 раза выше показателя контрольной группы. Полученные результаты согласуются с результатами других исследователей [7, 9]. Так, в группе ПН коэффициент LF/HF был равен 1,03, что говорит о преобладании парасимпатических влияний на привычное невынашивание. При этом в контрольной группе коэффициент LF/HF был выше показателя у женщин с ПН и составил 1,4, а также находился на нижней границе нормы, что позволяет судить о стремлении гомеостаза к уравновешенному состоянию симпатических и парасимпатических влияний.

В продолжение исследований для анализа процессов вегетативной регуляции использовались показатели вариационной пульсоксометрии. Данный метод исследования позволяет изучить законы распределения кардиоинтервалов как случайных величин. При этом строится кривая распределения кардиоинтервалов – гистограмма, и определяются ее основные характеристики, а параллельно изучается ряд производных показателей, характеризующих функционирование различных регуляторных систем организма.

Для многих из этих индексов на большом экспериментальном материале определены клинические границы нормы в зависимости от пола и возраста, а также ряд последующих числовых интервалов, отвечающих дисфункциям той или иной степени (табл. 3).

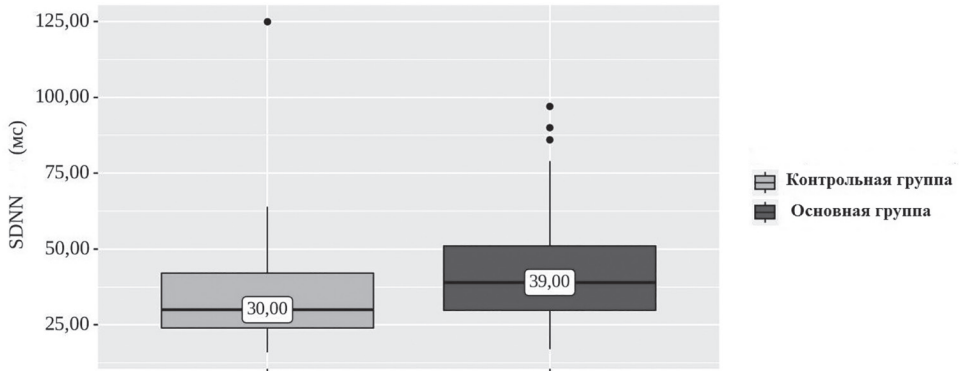


Рис. 2. Анализ SDNN (мс) фоновой пробы

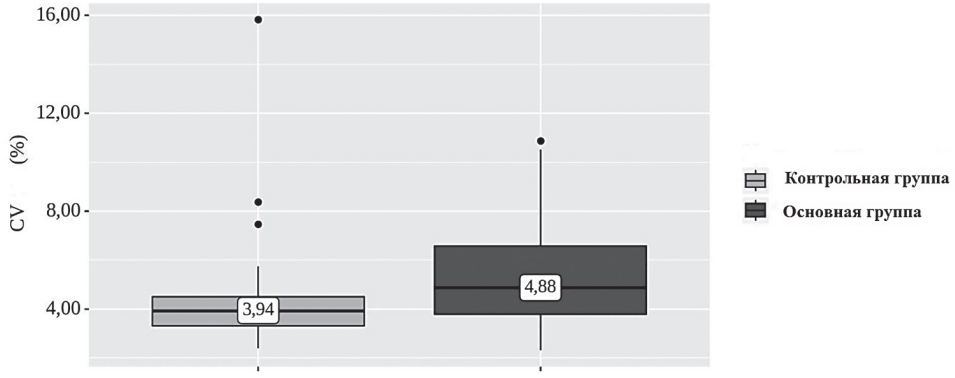


Рис. 3. Анализ CV % фоновой пробы

Таблица 2

Спектральные характеристики вариабельности ритма сердца

Показатели	Контрольная группа n = 29		Основная группа n = 36		p
	M ± SD/Me	95 % ДИ/Q_1–Q_3	M ± S/ Me	95 % ДИ/Q_1–Q_3	
TP (мс^2)	918,00	519,00–1635,00	1483,50	852,50–3497,50	0,020
HF (мс^2)	190,00	137,00–451,00	439,50	205,50–945,25	0,021
LF (мс^2)	352,00	155,00–533,00	392,50	214,25–663,50	0,189
VLF (мс^2)	359,00	198,00–553,00	488,00	321,75–1319,00	0,029
LF/HF	1,40	0,91–1,55	1,03	0,56–1,33	0,041
HF (%)	24,40	17,80–34,30	29,45	21,23–42,27	0,217
LF (%)	30,70	26,60–34,80	27,10	19,27–34,52	0,194
VLF (%)	37,90	28,30–53,60	39,25	28,77–47,88	0,953

Примечание: TP – общая мощность спектра ВРС, HF – мощность высокочастотного домена спектра ВРС, LF – мощность низкочастотного домена спектра ВРС, VLF – мощность очень низкочастотного домена спектра, LF/HF – отношение мощностей низко- и высокочастотного доменов.

Показатели вариационной пульсоксометрии позволяют дополнить портрет женщин с репродуктивными потерями. Показатели моды (Mo) обеих групп находились в пределах нормы, тогда как значения амплитуды моды (AMo) контрольной группы – 54,78 %, превышали параметры пациенток с ПН ($p < 0,007$), являясь еще одним показателем симпатикотонии. Значения AMo основной группы находились в пределах нормы – 46,66 %. Согласно данным вариационого размаха MxDMn, разница между максимальным и минимальным значением кардиоинтервалов основной группы соответствовала эйтонии – 0,24 с, тогда как в контрольной группе отмечен значимый сдвиг в сторону преобладания функционирования симпатической автономной системы – 0,15 с ($p < 0,022$). Индекс напряжения (ИН) Баевского также статистически значимо отличался в исследуемых

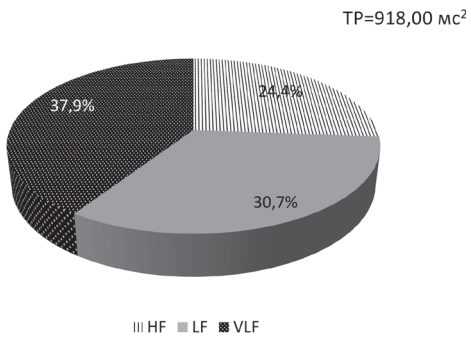


Рис. 4. Диаграмма мощностей, составляющих спектральный анализ контрольной группы

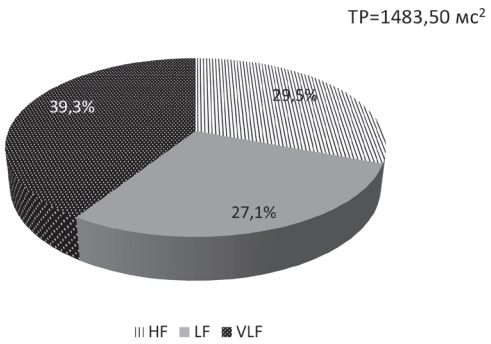


Рис. 5. Диаграмма мощностей, составляющих спектральный анализ основной группы

Таблица 3

Показатели вариационной пульсометрии у пациенток с невынашиванием беременности

Показатели	Контрольная группа n = 29		Основная группа n = 36		p
	M ± SD/Me	95 % ДИ/Q_1–Q_3	M ± SD/Me	95 % ДИ/Q_1–Q_3	
Mo (c)	0,77	0,69–0,83	0,82	0,73–0,85	0,215
AMo (%)	54,78 ± 10,17	50,92–58,65	46,66 ± 12,83	42,32–51,00	0,007
MxDMn (c)	0,15	0,12–0,25	0,24	0,17–0,33	0,022
ИН	186,00	86,50–278,10	111,55	67,35–184,05	0,037
ПАПР	74,4	58,3–84,6	59,7	47,0–75,8	0,026
ИВР	267,30	144,40–412,30	170,65	102,83–281,70	0,026
ВПР	6,66	3,84–9,44	4,73	3,31–6,23	0,099

Примечание: Mo – мода, AMo – амплитуда моды, MxDMn – вариационный размах, ИН – индекс напряжения регуляторных систем, ПАПР – показатель адекватности процессов регуляции, ИВР – индекс вегетативного равновесия, ВПР – вегетативный показатель ритма.

группах (рис. 6). В когорте женщин с ПН в основной группе ИН отражал автономность сердечного ритма, соответствуя умеренному преобладанию симпатической автономной системы – 111,55. Однако у пациенток с единичным случаем потери беременности ИН был статистически значимо выше – 186,00 ($p < 0,037$), что является результатом гиперсимпатикотонии, соответствуя картине компенсированного дистресса [10–12].

Индекс вегетативного равновесия (ИВР) в обеих группах резко смещен в сторону симпатикотонии, при этом у женщин основной группы данное смещение равновесия было статистически значимо ниже, чем у пациенток контрольной группы – 170,65 против 267,30 ($p < 0,026$).

Показатель адекватности процессов регуляции (ПАРП) в сравниваемых группах был в пределах нормы, отражая уравновешенную регуляцию сердечного ритма под влиянием симпатической автономной системы и центральных нервных структур, при у этом у пациенток с ПН в основной группе ПАРП был статистически значимо ниже, чем у женщин в контрольной группе – 59,7 и 74,4 ($p < 0,026$) соответственно [13, 14]. Аналогичные результаты были получены при изучении вегетативного показателя ритма (ВПР) по оценке активности автономного контура регуляции – в обеих группах отмечена резкая симпатикотония без статистически значимой разницы, менее выраженная в группе женщин с ПН.

Получить дополнительную информацию о текущем функциональном состоянии и адаптивном состоянии организма позволяют кардиовегетативные пробы. Высокоинформативной и в то же время простой и доступной является ортостатическая проба. С помощью активной ортостатический пробы возможно оценить реактивность парасимпатического отдела ВНС и адекватность вегетативного обеспечения деятельности со стороны симпатического отдела ВНС (табл. 4).

Оценка вегетативного баланса также проводилась с помощью индекса ИН2/ИН1. В обеих группах отмечен высокий исходный уровень ИН. При проведении ортостатической пробы отмечено его снижение в группе с ПН и контрольной группе на 3 и 62 единицы соответственно, значение расчетного коэффициента в наблюдаемых группах находилась в пределах нормы (0,98 и 0,86), что свидетельствует о нормальной реактивности. Анализ переходного периода проведен с помощью коэффициента К 30:15. Реактивность парасимпатического отдела соответствовала удовлетворительным параметрам в обеих группах (1,3 и 1,2 соответственно), но у пациенток в основной группе с единичной репродуктивной потерей она находилась на

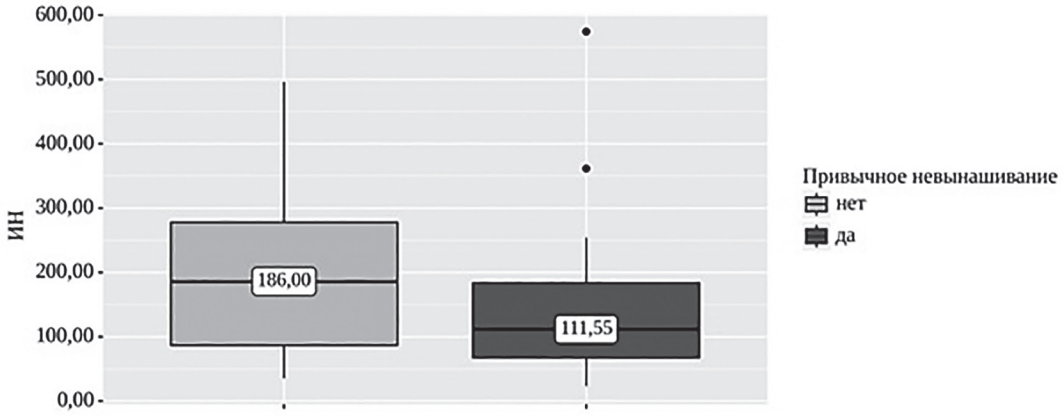


Рис. 6. Анализ ИН Баевского фоновой записи

Таблица 4

Показатели активной ортостатической пробы

Показатели	Контрольная группа n = 29		Основная группа n = 36		p
	M ± SD/Me	95 % ДИ/Q_1–Q_3	M ± SD/Me	95 % ДИ/Q_1–Q_3	
ИН2/ИН1	0,86	0,47–1,26	0,98	0,55–1,53	0,259
К 30/15	1,2	1,2–1,3	1,3	1,1–1,4	0,707
Кр	31,51	24,90–57,85	33,13	25,29–40,14	0,716
RRNN (мс)	711,03 ± 92,37 p < 0,001*	675,90–746,17	742,50 ± 81,98 p < 0,001*	714,76–770,24	0,151
SDNN (мс)	44,00 p < 0,003*	35,00–60,00	42,00	33,75–58,25	0,937
RMSSD (мс)	28,00	19,00–42,00	29,50	21,75–41,75	0,625
pNN50 (%)	4,10	0,90–8,50	4,85	1,40–14,32	0,136
CV (%)	5,85 p < 0,001*	4,84–8,35	6,16 p < 0,012*	4,84–7,62	0,947
Mo	0,69 p < 0,001*	0,66–0,77	0,76 p < 0,001*	0,67–0,78	0,127
Amo (%)	50,52 ± 14,42	45,04–56,01	45,78 ± 13,25	41,30–50,27	0,173
MxDMn	0,24	0,19–0,30	0,23	0,20–0,33	0,639
ВР	0,29	0,20–0,51	0,31	0,22–0,40	0,942
ИН	124,80	58,00–178,70	108,10	56,25–162,00	0,732
ПАПР	67,00	56,40–79,60	63,30	48,43–75,48	0,215
ИВР	179,60	91,5– 248,10	165,65	87,72–228,28	0,807
ВПР	4,60	2,7– 6,62	4,74	3,29–6,49	0,968

Примечание: ИН2/ИН1 – соотношение ИН активной ортостатической пробы и фоновой записи, К 30/15 – коэффициент 30/15, Кр – коэффициент реакции, RRNN (мс)/RRNN (ms) – средняя длительность интервалов R-R интервала; SDNN (мс)/SDNN (ms) – стандартное отклонение R-R интервала, RMSSD (мс)/RMSSD (ms) – среднеквадратичное отклонение соседних соседних R-R интервалов, pNN50 (%) – число последовательных пар RR-интервалов, отличающихся более чем на 50 ms, деленное на общее число всех RR-интервалов, CV (%) – коэффициент вариации, Мо – мода, АМо – амплитуда моды, MxDMn – вариационный размах, ИН – индекс напряжения регуляторных систем, ПАПР – показатель адекватности процессов регуляции, ИВР – индекс вегетативного равновесия, ВПР – вегетативный показатель ритма.

* – выявленная статистически значимая разница по сравнению с фоновой записью показателей по группам.

нижней границе нормы. Оценка ритмограммы также проводилась при помощи коэффициента реакции (Кр). В обеих исследуемых группах Кр был более 30 % (31,51 % – в контрольной группе, 33,13 % – в основной), что характеризует нормальную вегетативную реакцию на ортостатическую пробу [15, 16].

Проведен также сравнительный анализ временных показателей и характеристик вариационной пульсометрии после проведения ортопробы. Отмечено значимое снижение RRNN на 69 мс и 67 мс в группе контроля и основной группе соответственно без статистически значимых различий между ними. В основной группе активная ортостатическая проба не привела к значимым изменениям SDNN, при этом в группе женщин с однократной потерей беременности отмечено статистически значимое увеличение SDNN на 14 мс. Кардиовегетивная проба привела к значимому изменению еще одного временного параметра ВРС в обеих группах. Коэффициент вариации CV увеличился в группе контроля на 1,91 %, а в группе женщин с ПН на 1,28 %. Среди показателей вариационной пульсометрии ортостатическая проба привела к значимым изменениям только Mo на 0,08 (с) в контрольной группе и 0,06 (с) – в группе пациенток с ПН. Остальные геометрические методы вариационной пульсометрии остались без изменений [17, 18].

Проведенный анализ различных параметров ВРС позволяет охарактеризовать женщин с репродуктивными потерями в Среднем Приобье. Согласно временным и спектральным показателям ВРС, параметрам вариационной пульсометрии как для женщин с однократной потерей беременности, так и для женщин с ПН характерно преобладание симпатического отдела ВНС, что является маркером компенсированного дистресса и активации физиологических систем с целью достижения компенсированного состояния гомеостаза в ответ на действие комплекса различных факторов окружающей среды. При этом некоторые параметры ВНС у пациенток с ПН все же указывали на состояние эйтонии – временный показатель CV (%) и коэффициент LF/HF свидетельствовали об уравновешенном состоянии симпатических и парасимпатических влияний у женщин с повторной потерей беременности [19, 20]. Среди геометрических методов анализа ВРС показатели вариационного размаха MxDMn у женщин с ПН соответствовали нормотонии.

Активная ортостатическая проба в обеих группах показала нормальную реактивность парасимпатического отдела ВНС и адекватное вегетативное обеспечение автономной регуляции сердечного ритма со стороны симпатического отдела ВНС [19]. Однако параметры К 30:15 были на нижней границе нормы у женщин с однократной потерей беременности, что может быть отражением относительного снижения парасимпатической реактивности и симпатикотонии. В основе данного процесса может лежать как влияние неблагоприятных факторов субарктического региона, формирующих «северный тип метаболизма», так и выраженное состояние стресса, обусловленное потерей беременности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, для женщин Среднего Приобья с репродуктивными потерями характерно состояние симпатикотонии, причем данное смещение вегетативного баланса является уравновешенным и компенсированным согласно показателям активной ортостатической пробы. При этом у женщин с привычным невынашиванием беременности профиль вариабельности ритма сердца стремился к состоянию эйтонии и парасимпатикотонии. Учитывая, что привычное невынашивание имеет полиэтиологичные причины развития патологии, возможно, состояние вегетативной нервной системы не является определяющим основным фактором развития потери беременности.

Пациентки контрольной группы более подвержены состоянию симпатикотонии, что, возможно, обусловлено более выраженной негативной эмоциональной окраской факта потери первой беременности. При этом длительный диссонанс симпатической активации, подтвержденных параметрами вариабельности ритма сердца, может запускать патологический механизм формирования энергодефицитных состояний и «болезней адаптации» и являться фоном потери последующей беременности.

На основании полученных данных возможно определять персонифицированные программы реабилитации и коррекции дизадаптации, проводить направленную предгравидарную подготовку с учетом клинической картины и функционального состояния вегетативной нервной системы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Каспарова А. Э., Коваленко Л. В., Шелудько В. С. и др. Общий адаптационный синдром и его влияние на реализацию репродукции в условиях субарктического региона // Человек на Севере: системные механизмы адаптации : сб. тр., посвящ. 90-летию основания Магадана / под общ. ред. акад. РАН, д-ра мед. наук Н. Н. Беседновой. Магадан : Экспресс-полиграфия, 2019. Т. 3. С. 116–127.
2. Баевский Р. М., Иванов Г. Г., Чирейкин Л. В. и др. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем: методические рекомендации // Вестн. аритмологии. 2001. № 24. С. 65–87.
3. Башкатова Ю. В., Карпин В. А. Общая характеристика функциональных систем организма человека в условиях ХМАО-Югры // Экология человека. 2014. № 5. С. 9–15.
4. Флейшман А. Н. Вариабельность ритма сердца и медленные колебания гемодинамики: нелинейные феномены в клинической практике. Новосибирск : Изд-во СО РАН, 2009. 194 с.
5. Черная Е. Е. Оценка адаптационных возможностей организма женщин среднего приобья с физиологическим течением беременности : автореф. дис. … канд. мед. наук. Ханты-Мансийск, 2018. 118 с.

REFERENCES

1. Kasparova A. E., Kovalenko L. V., Sheludko V. S. et al. Obshchii adaptatsionnyi sindrom i ego vliianie na realizatsiiu reproduktsii v usloviiakh subarkticheskogo regiona // Man in the North: System Mechanisms of Adaptation : Collection of Articles Devoted to the 90th Anniversary of the Foundation of Magadan / Ed. Academician of the RAN, Doctor of Sciences (Medicine) N. N. Besednova. Magadan : Ekspress-poligrafiia, 2019. Vol. 3. P. 116–127. (In Russian).
2. Baevsky R. M., Ivanov G. G., Chireykin L. V. et al. Analiz variabelnosti serdechnogo ritma pri ispolzovanii razlichnykh elektrokardiograficheskikh sistem: metodicheskie rekomendatsii // Journal of Arrhythmology. 2001. No. 24. P. 65–87. (In Russian).
3. Bashkatova Yu. V., Karpin V. A. General Characteristic of Human Body Functional Sistems in Conditions of Khanty-Mansi Autonomous Okrug – Ugra // Human Ecology. 2014. No. 5. P. 9–15. (In Russian).
4. Fleyshman A. N. Variabelnost ritma serdtsa i medlennye kolebaniia gemodinamiki: nelineinye fenomeny v klinicheskoi praktike. Novosibirsk : Publishing House Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 2009. 194 p. (In Russian).

6. Максимов А. Л., Лоскутова А. Н. Особенности структуры вариабельности кардиоритма уроженцев Магаданской области в зависимости от типа вегетативной регуляции // Экология человека. 2013. № 6. С. 3–10.
7. Адайкин В. А., Еськов В. М., Добрынина И. Ю. и др. Оценка хаотичной динамики параметров вектора состояния организма человека с нарушениями углеводного обмена // Вестн. новых мед. технологий. 2007. Т. 14, № 2. С. 153–155.
8. Бушуева О. О., Антипенко Е. А., Пчелин П. В. и др. Структурные и биоэнергетические изменения мышечной ткани при идиопатической мышечной дистонии // Неврологический вестн. 2022. Т. LIV, № 3. С. 33–41.
9. Бабунц И. В., Мираджанян Э. М., Машаех Ю. А. Азбука анализа вариабельности сердечного ритма. URL: https://www.studmed.ru/view/babunc-iv-miradzhanyan-emmashaeh-yua-azbuka-analiza-variabelnosti-serdechnogo-ritma_141a9fa07d3.html (дата обращения: 01.06.2022).
10. Михайлов В. М. Вариабельность ритма сердца: новый взгляд на старую парадигму. Иваново : Нейрософт, 2017. 516 с.
11. Яблучанский Н. И., Мартыненко А. В. Вариабельность сердечного ритма в помощь практическому врачу: для настоящих врачей. Харьков, 2010. 132 с.
12. Еремеев С. И., Еремеева О. В., Кормилец В. С. и др. Вариабельность ритма сердца у здоровых женщин и мужчин 18–27 лет, проживающих в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре // Экология человека. 2021. № 8. С. 12–20.
13. Носов А. Е., Ивашова Ю. А., Байдина А. С. и др. Особенности вариабельности ритма сердца при стойкой и изолированной офисной артериальной гипертензии у лиц, работающих на производствах с опасными условиями труда // Профилактич. и клинич. медицина. 2020. № 3 (76). С. 86–92.
14. De Faria Cardoso C., Ohe N. T., Bader Y. et al. Heart Rate Variability Indices as Possible Biomarkers for the Severity of Post-traumatic Stress Disorder Following Pregnancy Loss // Front Psychiatry. 2022. Vol. 12. P. 700920. DOI 10.3389/fpsyt.2021.700920.
15. Потовская Е. С., Кабачкова А. В., Шилько В. Г. Применение анализа вариабельности сердечного ритма для оценки функционального состояния организма студенток // Вестн. Том. гос. ун-та. 2011. № 346. С. 140–143.
16. Круглянин К. Д. Разработка комплексного алгоритма прогноза и профилактики метеоклиматической дизадаптации : автореф. дис. … канд. мед. наук. М., 2020. 153 с.
17. Спицин А. П., Колодкина Е. В., Першина Т. А. и др. Функциональное состояние студентов медицинского вуза по данным анализа вариабельности сердечного ритма и центральной гемодинамики // Здоровье населения и среда обитания. 2020. № 1 (322). С. 24–29.
18. Зиеп Б. М., Таратухин Е. О. Возможности методики вариабельности сердечного ритма // Рос. кардиолог. журн. 2011. № 6 (92). С. 69–75.
19. Агаджанян А. Н., Макарова И. И. Этнический аспект адаптационной физиологии и заболеваемости населения // Экология человека. 2014. № 3. С. 3–13.
20. Захряпина Л. В. Физиологическая оценка репродуктивной системы женщин различных этнических групп, проживающих в условиях экологически агрессивной среды обитания : автореф. дис. … канд. мед. наук. М., 2010. 26 с.

5. Chernaya E. E. Otsenka adaptatsionnykh vozmozhnostei organizma zhenshchin srednego priobia s fiziologicheskim techeniem beremennosti : Extended abstract of Cand. Sci. Dissertation (Medicine). Khanty-Mansiysk, 2018. 118 p. (In Russian).
6. Maksimov A. L., Loskutova A. N. Heart Rate Variability Structure Features in Persons Born in Magadan Region Depending on Vegetative Regulation Type // Human Ecology. 2013. No. 6. P. 3–10. (In Russian).
7. Adaikin V. A., Eskov V. M., Dobrynina I. Yu. et al. Estimation of Chaotic Dynamics of Parameters of the Vector of the Condition of the Organism in the Person with Infringements of the Carbohydrate Exchange // Journal of New Medical Technologies. 2007. Vol. 14, No. 2. P. 153–155. (In Russian).
8. Bushueva O. O., Antipenko E. A., Pchelin P. V. et al. Structural and Bioenergetic Changes in Muscle Tissue in Idiopathic Muscular Dystonia // Neurology Bulletin. 2022. Vol. LIV, No. 3. P. 33–41. (In Russian).
9. Babunts I. V., Miradzhanyan E. M., Mashaekh Yu. A. Azbuka analiza variabelnosti serdechnogo ritma. URL: https://www.studmed.ru/view/babunc-iv-miradzhanyan-emmashaeh-yua-azbuka-analiza-variabelnosti-serdechnogo-ritma_141a9fa07d3.html (accessed: 01.06.2022). (In Russian).
10. Mikhailov V. M. Variabelnost ritma serdtsa: novyi vzgliad na staruiu paradigmu. Ivanovo : Neirosoft, 2017. 516 p. (In Russian).
11. Yabluchansky N. I., Martynenko A. V. Variabelnost serdechnogo ritma v pomoshch prakticheskomu vrachu: dlia nastoiashchikh vrachei. Kharkov, 2010. 132 p. (In Russian).
12. Eremeev S. I., Eremeeva O. V., Kormilets V. S. et al. Heart Rate Variability in Healthy 18–27 Years-old Women and Men in the Khanty-Mansi Autonomous Okrug – Ugra // Human Ecology. 2021. No. 8. P. 12–20. (In Russian).
13. Nosov A. E., Ivashova Yu. A., Baidina A. S. et al. Features of Variability of Heart Rhythm in Resistant and Isolated Office Arterial Hypertension // Preventive and Clinical Medicine. 2020. No. 3 (76). P. 86–92. (In Russian).
14. De Faria Cardoso C., Ohe N. T., Bader Y. et al. Heart Rate Variability Indices as Possible Biomarkers for the Severity of Post-traumatic Stress Disorder Following Pregnancy Loss // Front Psychiatry. 2022. Vol. 12. P. 700920. DOI 10.3389/fpsyt.2021.700920.
15. Potovskaya E. S., Kabachkova A. V., Shilko V. G. The Use of HRV Analysis to Assess the Students Functional State // Tomsk State University Journal. 2011. No. 346. P. 140–143. (In Russian).
16. Kruglyanin K. D. Razrabotka kompleksnogo algoritma prognoza i profilaktiki meteoklimaticheskoi dizadaptatsii : Extended abstract of Cand. Sci. Dissertation (Medicine). Moscow, 2020. 153 p. (In Russian).
17. Spitsin A. P., Kolodkina E. V., Pershina T. A. et al. The Functional State of Students of a Medical University according to the Analysis of Heart Rate Variability and Central Hemodynamics // Public Health and Life Environment. 2020. No. 1 (322). P. 24–29. (In Russian).
18. Ziep B. M., Taratukhin E. O. Vozmozhnosti metodiki variabelnosti serdechnogo ritma // Russian Journal of Cardiology. 2011. No. 6 (92). P. 69–75. (In Russian).
19. Agadzhanyan A. N., Makarova I. I. Ethnic Aspect of Adaptative Physiology and Population Morbidity // Human Ecology. 2014. No. 3. P. 3–13. (In Russian).
20. Zakhryapina L. V. Fiziologicheskaia otsenka reproduktivnoi sistemy zhenshchin razlichnykh etnicheskikh grupp, prozhivaiushchikh v usloviiakh ekologicheski agressivnoi sredy obitaniia : Extended abstract of Cand. Sci. Dissertation (Medicine). Moscow, 2010. 26 p. (In Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

В. С. Шелудько – аспирант.
А. Э. Каспарова – доктор медицинских наук, профессор.
Л. В. Коваленко – доктор медицинских наук, профессор.
А. Д. Дели – аспирант.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

V. S. Sheludko – Postgraduate.
A. E. Kasparova – Doctor of Sciences (Medicine), Professor.
L. V. Kovalenko – Doctor of Sciences (Medicine), Professor.
A. D. Deli – Postgraduate.

Научная статья
УДК 616.37-002-07
doi: 10.34822/2304-9448-2022-4-36-40

ВАЖНОСТЬ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО АЛГОРИТМА НА ЭТАПАХ МАРШРУТИЗАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ

Анатолий Афанасьевич Баулин[1], Людмила Анатольевна Аверьянова[2]✉,
Владимир Анатольевич Баулин[3], Ольга Александровна Баулина[4]
[1, 3, 4]Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России, Пенза, Россия
[2]Клиническая больница № 6 им. Г. А. Захарьина, Пенза, Россия
[1]baoulin@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-3535-9983
[2]mila.averria@mail.ru✉, https://orcid.org/0000-0001-9165-6555
[3]voviku1984@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-2435-9555
[4]olga.kosenko@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-7150-050X

Аннотация. Цель – анализ и совершенствование диагностического алгоритма на этапе работы приемного отделения городской больницы для улучшения исходов хирургических заболеваний. **Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ обследованных пациентов на уровне приемного отделения в ГБУЗ «Клинической больнице № 6 им. Г. А. Захарьина» и анализ заболеваний поджелудочной железы по Пензенской области среди детей и взрослых с 1998 по 2017 гг. для оптимизации диагностического алгоритма на этапе приемного отделения по оказанию экстренной помощи больным с абдоминальной патологией. **Результаты.** Для оптимизации диагностического алгоритма работы приемного отделения больниц необходимо совершенствование исследований органов и систем пациентов, в том числе технической оснащенности. При отказе от госпитализации и направлении пациентов с повторяющимися болевыми синдромами необходимо ориентировать врачей общей сети на применение более информативных методов, которые невозможно осуществить в приемном отделении стационаров.

Ключевые слова: острый панкреатит, статистика Пензенской области, приемное отделение
Шифр специальности: 3.1.9 Хирургия.

Для цитирования: Баулин А. А., Аверьянова Л. А., Баулин В. А., Баулина О. А. Важность диагностического алгоритма на этапах маршрутизации пациентов с острым панкреатитом // Вестник СурГУ. Медицина. 2022. № 4 (54). С. 36–40. DOI 10.34822/2304-9448-2022-4-36-40.

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания, связанные с патологией желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), требуют пристального изучения и внимания врачей на всех этапах стационарного обследования [1–4]. Улучшение результатов обследования и лечения больных с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости – одна из главных задач в области неотложной хирургии, в частности заболеваний острым панкреатитом, в связи с увеличением роста числа госпитализированных с этой патологией пациентов [5]. Заболевание имеет течение, которое может переходить в тяжелые формы, характеризующиеся высокой летальностью [6]. Значительная распространенность заболевания носит не только медико-статистический характер, но является значимой социально-экономической проблемой, так как большая часть больных острым панкреатитом – люди трудоспособного возраста [7]. По данным главного хирурга Минздрава РФ, заболеваемость пациентов с острым панкреатитом и обострением хронического панкреатита составляет 23 % среди всех острых хирургических заболеваний и находится в РФ на третьем месте в перечне болезней органов брюшной полости [8], а по частоте встречаемости по отдельным регионам и годам заболевание выходит на первое место [9–10].

Цель – анализ и совершенствование диагностического алгоритма на этапе работы приемного отделения городской больницы для улучшения исходов хирургических заболеваний.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ результатов лечения больных с острым панкреатитом, острым холециститом, острым аппендицитом, лечившихся в хирургических отделениях ГБУЗ «Клинической больницы № 6 им. Г. А. Захарьина» за период с 1998 по 2017 гг. По результатам статистического анализа с применением расчетно-аналитических методов, разработан диагностический алгоритм на этапе работы приемного отделения городской больницы.

Статистическая обработка полученных результатов проведена в программе Microsoft Excel и Statistica 10. Для построения гистограмм по описательной статистике исследуемых заболеваний применены критерии

Колмогорова – Смирнова для нормального распределения показателей.

Согласие на публикацию от администрации Клинической больницы получено.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По данным отчета информационно-аналитического отдела администрации города Пензы Пензенской области за период с 1998 по 2017 гг. включительно, количество пациентов с заболеваниями поджелудочной железы среди взрослых и детей возросло с 7 848 до 18 564 человек (рис. 1). Неотложная медицинская помощь при ургентных заболеваниях оказывается больным при остром панкреатите, остром холецистите, аппендиците, ущемленной грыже, желудочно-кишечных кровотечениях, перфоративной язве желудка, либо перфоративной язве двенадцатиперстной кишки и острой кишечной непроходимости [11]. Согласно проведенному анализу основных медико-статистических показателей за указанный период лидирующие позиции в Пензенской области, как и в Российской Федерации, по заболеваниям этой нозологии занимают: острый панкреатит, острый аппендицит и острый холецистит, которые и включены в исследование.

Проведено дифференцирование частоты встречаемости острого панкреатита в Пензенской области среди острых хирургических заболеваний живота 1998–2017 гг. (рис. 2).

После 2012 г. произошло уменьшение количества больных с острым панкреатитом, и к 2017 г. этот показатель составил 20 % от общей численности острых

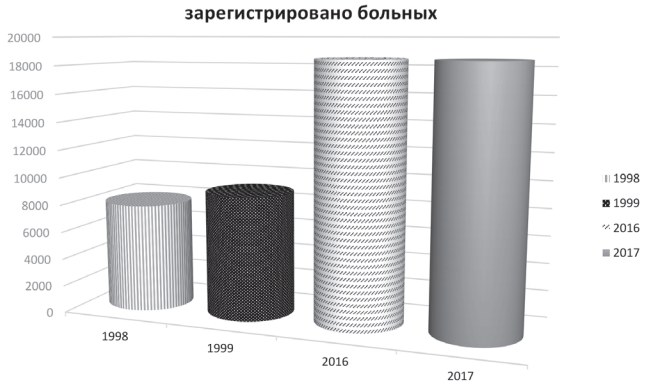


Рис. 1. Статистика заболеваний поджелудочной железы по Пензенской области среди детей и взрослых

хирургических заболеваний живота, который все же является довольно высоким, даже с учетом того, что больных, выписанных с диагнозом «обострение хронического панкреатита», не учитывали по общему диагнозу «острый панкреатит».

Статистическими методами анализа данных проведено сравнение трех групп заболеваний ургентной патологии, при которых было выявлено достоверное увеличение заболеваемости острым панкреатитом (420,2 ± 680,7 против 301,5 ± 425,6 и 418.3 ± 582,8) (рис. 3). Согласно графику одномерного распределения вероятностей заболеваний по критерию Колмогорова – Смирнова (> 0,05), гипотеза о нормальности распределения была отклонена.

Вестник СурГУ. Медицина. № 4 (54), 2022

Original article

THE IMPORTANCE OF THE DIAGNOSTIC ALGORITHM IN ROUTING PATIENTS WITH ACUTE PANCREATITIS

Anatoly A. Baulin[1], Lyudmila A. Averyanova[2]✉, Vladimir A. Baulin[3], Olga A. Baulina[4]

[1, 3, 4]Penza Institute for Further Training of Physicians – Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Penza, Russia

[2]City Hospital No. 6 named after G. A. Zakharin, Penza, Russia

[1]baoulin@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-3535-9983

[2]mila.averria@mail.ru✉, https://orcid.org/0000-0001-9165-6555

[3]voviku1984@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-2435-9555

[4]olga.kosenko@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-7150-050X

Abstract. The study aims to analyze and advance the diagnostic algorithm used at city hospital admission offices to improve surgical pathology outcomes. **Materials and methods.** A retrospective analysis of patients examined at the admission office in City Hospital No. 6 named after G. A. Zakharin was conducted. Pancreatic diseases were analyzed in children and adults living in Penza Oblast from 1998 to 2017. The analyses aim at optimizing the diagnostic algorithm for admission offices that provide emergency care to patients with abdominal pathology. **Results.** To optimize the diagnostic algorithm at admission offices, both the examination methods of the patients' organs and systems and the equipment must be upgraded. When patients refuse to be admitted to the hospital and are discharged with recurrent pain syndromes, general practitioners must be directed to use more informative methods that cannot be implemented in an in-patient hospital.

Keywords: acute pancreatitis, Penza Oblast statistics, admission office

Code: 3.1.9. Surgery.

For citation: Baulin A. A., Averyanova L. A., Baulin V. A., Baulina O. A. The Importance of the Diagnostic Algorithm in Routing Patients with Acute Pancreatitis // Vestnik SurGU. Medicina. 2022. No. 4 (54). P. 36–40. DOI 10.34822/2304-9448-2022-4-36-40.

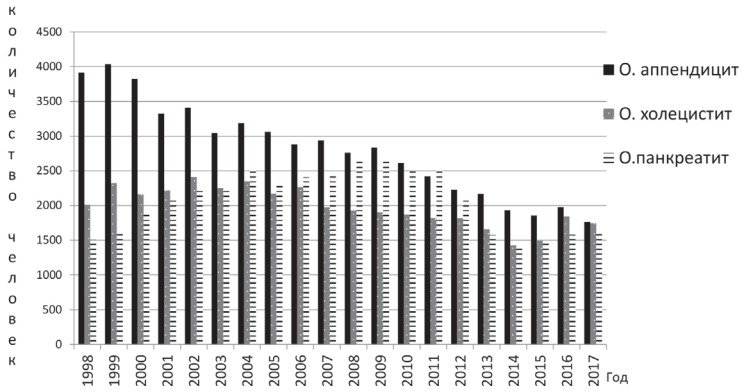


Рис. 2. Частота встречаемости острого аппендицита, острого холецистита и острого панкреатита в Пензенской области среди острых хирургических заболеваний живота 1998–2017 гг.

В результате исследования установлено, что с 1998 по 2008 гг. в клинике отмечен значительный рост хирургических заболеваний ургентной патологии (табл.). Связано это было с увеличением в ГБУЗ «Клинической больнице № 6 им. Г. А. Захарьина» города Пензы дежурных дней в неделю. Кроме этого, статистические показатели выписанных пациентов с острым и хроническим панкреатитом вначале были объединены в одну группу и дифференцированы только в 2010 г. Следует учесть, что с 2006 по 2008 гг. острый панкреатит находился в структуре неотложной медицинской помощи на первом месте.

В связи с выявленным прогрессирующим ростом данной патологии изучена маршрутизация больных на этапе приемного отделения клинической больницы с января по июнь 2017 г. За этот период в приемное отделение поступили с диагнозом острый панкреатит 453 пациента в возрасте с 18 до 89 лет, преимущественно люди трудоспособного возраста. Пациентам был выполнен осмотр 2–3 врачами (хирурги приемного отделения и дежурный врач), врачами смежных специальностей проведены клинические и диагностические исследования (по показаниям), которые включали: общее состояние, кожный покров, перкуссию, пальпацию сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной систем, локализацию боли в животе, место ее перемещения и ослабления/усиления в зависимости от длительности течения заболевания, наличие тошноты, рвоты, изжоги, повышение температуры, наличие дизурических и диспептических расстройств, регулярность стула, видимые слизистые оболочки.

Консервативная терапия на современном этапе всех форм панкреатита решает следующие задачи: купирование боли, восстановление водно-электролитного баланса, ликвидацию внутрипротоковой гипертензии, подавление секреторной активности поджелудочной железы [12]. Всем пациентам проведена спазмолитическая терапия на этапе нахождения их в приемном отделении. На этапе обследования в приемном отделении пациентам, поступающим с абдоминальной болью, были выполнены: общий анализ крови, амилаза мочи, общий анализа мочи, биохимический анализ крови (общий белок, креатинин, щелочная фосфотаза, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, амилаза, глюкоза, билирубин общий, билирубин прямой). Обязательным диагностическим методом

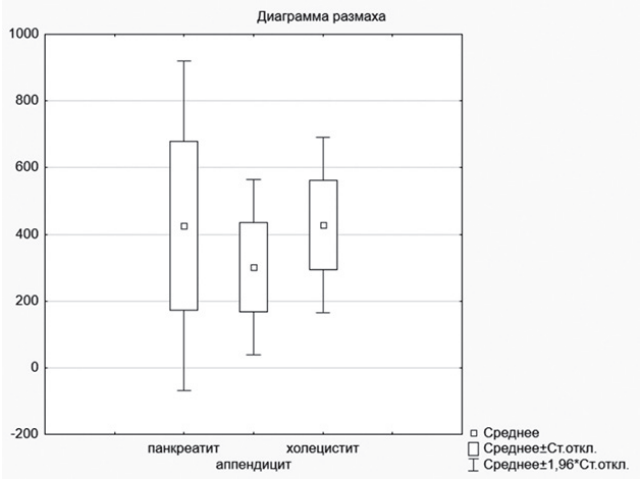


Рис. 3. График одномерного распределения вероятностей заболеваниями ургентной патологии

Таблица

Динамика численности контингентов ургентной хирургической помощи в ГБУЗ КБ № 6 им. Г. А. Захарьина

Нозология	Доставлено пациентов					
	1998 г. абс.	2008 г. абс.	Темпы роста %	2017 г. абс.	Темпы роста %	p-критерий
Аппендицит	206	408	198,05	286	70,09	0,33220
Холецистит	244	567	232,37	493	86,94	0,72054
Панкреатит	213	835	392,01	275	32,93	0,08756

исследования являлось ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости.

По данным ультразвукового исследования, особое внимание было уделено размерам исследуемых органов, наличию образований, конкрементов, свободной жидкости. Видеоэзофагогастроскопия не выполнена пациентам ввиду их неподготовленности, вследствие отказа либо купирования болей после введения спазмолитиков, а при ее проведении инверсия не выполнена пациентам в случае их беспокойного поведения, обострения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (ЯБЖ и ДПК), наличия признаков кровотечения. В итоге часть пациентов с возможной патологией пищеводно-желудочного перехода – гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) и грыжей пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД), была недообследована. При проведении УЗИ, позволяющего поставить точный диагноз в 40–86 % случаев [13–15], у пациентов обнаружены выраженные диффузные изменения в печени и поджелудочной железе, изменение размеров железы, неровность ее контуров, у части больных визуализировано наличие жидкостных образований в парапанкреатической зоне, неоднородность эхоструктуры.

Благодаря диагностическим мероприятиям (УЗИ органов брюшной полости и почек, рентгенографии органов брюшной полости с барием, диагностической лапароскопии) диагноз «острый панкреатит» был исключён и изменен: на острую кишечную непроходимость – в одном случае, почечную колику – в одном случае, острый аппендицит – в пяти случаях, острый холецистит – в одном случае.

У 137 (30,2 %) пациентов боли в животе после медикаментозной терапии были купированы, по лабораторным методам диагностики, результаты были в пределах нормальных значений, по результатам УЗИ органов брюшной полости грубой патологии за исключением диффузных изменений в печени и поджелудочной железе не выявлено и был поставлен диагноз «обострение хронического панкреатита». 184 (40,6 %) пациентам выписаны направления на амбулаторное лечение с клиническими диагнозами: межреберная невралгия, почечная колика, гастрит, кишечная колика, мезаденит, обострения ЯБЖиДПК, остеохондроз, корешковый синдром, мочесолевой диатез, желчекаменная болезнь (рис. 4).

Учитывая, что в условиях приемного отделения под «маской» острого и обострения хронического панкреатита могут скрываться другие заболевания ЖКТ, врачам клиники по дальнейшему ведению подобных пациентов рекомендовано придерживаться следующих назначений, особенно если подобный болевой синдром был повторным:

1. Проведение видеоэзофагогастроскопии с обязательной инверсией для исключения ГЭРБ как наиболее распространенной патологии.

2. Выполнение рентгенографии желудка с контрастом для исключения ГПОД.

Из общего числа обследованных 9 (1,99 %) пациентов отказались от госпитализации, в т. ч. 5 (1,1 %) – с острым панкреатитом; 1 (0,2 %) – с сахарным диабетом в стадии декомпенсации; 3 (0,6 %) – с острым аппендицитом. Переведены с целью стационарного лечения в другие больницы 4,65 % пациентов, в т. ч. 1 (0,5 %) – в Пензенский городской родильный дом с диагнозом «рвота беременных»; 15 (3,1 %) – в Пензенский областной центр специализированных видов медицинской помощи с подозрением на кишечную инфекцию; 5 (1,1 %) – в отделение кардиологии с подозрением на острый коронарный синдром.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, установлено, что заболеваемость пациентов острым панкреатитом за анализируемый период, по сравнению с ведущими ургентными патологиями, имеет тенденцию к росту. Значительное повышение показателей заболеваемости данной патологии с 2006 по 2011 гг. связано с объединением статистических показателей количества выписанных пациентов с острым и хроническим панкреатитом в одну группу.

Анализ диагностического алгоритма поступающих больных с абдоминальным болевым синдромом на этапе приемного отделения за первое полугодие 2017 г. дает возможность выявить кроме острого панкреатита иные патологии желудочно-кишечного тракта, которые создают «маску» панкреатита. Поэтому в лечебно-профилактических учреждениях необходимо формирование лечебного алгоритма по оказанию медицинской помощи больным с абдоминальным болевым синдромом. При отказе пациента с повторяющимся болевым синдромом от госпитализации необходимо ориентировать врачей общей сети на применение более информативных методов, которые технически невозможно осуществить в приемном отделении стационаров.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

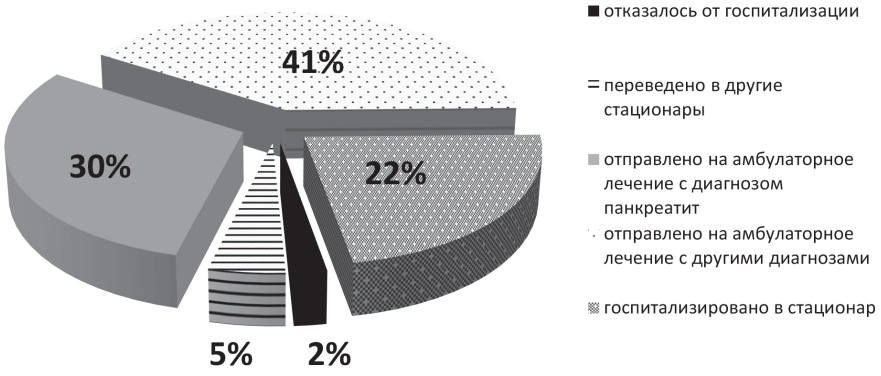


Рис. 4. Показатели приемного отделения Клинической больницы № 6 им. Г. А. Захарьина, 2017 г.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Демографический ежегодник России. 2017 : стат. сб. М. : Росстат, 2017. 263 с.
2. Сабгайда Т. П., Иванова А. Е., Землянова Е. В. Преждевременная смертность и факторы риска как индикаторы программ снижения смертности в России // Социал. аспекты здоровья населения. 2017. № 3 (55). URL: http://vestnik.mednet.ru/content/view/831/30/lang,ru/ (дата обращения: 15.09.2022).
3. Имаева А. К., Мустафин Т. И., Половинкина С. Р. Показатели заболеваемости и смертности при остром панкреатите как индикатор состояния медицинской помощи на региональном уровне // Проблемы социал. гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2020. Т. 28, № 6. С. 1298–1303.
4. Ермолаев В. А., Савельев В. В. Болезни поджелудочной железы как одна из ведущих проблем абдоминальной хирургии: современная эпидемиология // Аспирантские чтения-2021 : сб. материалов науч.-практич. конф. аспирантов, 25 мая 2021 г., г. Якутск. Якутск : Изд. дом СВФУ, 2021. С. 66–70.
5. Мануковский В. А., Барсукова И. М., Дубикайтис П. А. Информационные материалы по неотложной хирургической помощи при острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости в Санкт-Петербурге за 2021 год. СПб. : НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе, 2022. 20 с.
6. Petrov M. S., Yadav D. Global Epidemiology and Holistic Prevention of Pancreatitis // Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2019. Vol. 16, Is. 3. P. 175–184.
7. Черданцев Д. В., Строев А. В., Первова О. В. и др. Проблема острого панкреатита в красноярском крае // Соврем. проблемы науки и образования. 2019. № 2. С. 151.
8. Ревишвили А. Ш., Федоров А. В., Сажин В. П. и др. Состояние экстренной хирургической помощи в Российской Федерации // Хирургия. Журн. им. Н. И. Пирогова. 2019. № 3. С. 88–97.
9. Стяжкина С. Н., Галяутдинова А. И., Маннанова Д. Р. Современные методы диагностики острого панкреатита // Modern Science. 2020. № 9–2. С. 208–215.
10. Демин Д. Б., Фуныгин М. С., Солодов Ю. Ю. и др. О необходимости переосмысления лечебной тактики при остром панкреатите в массовом хирургическом сознании // Университет. клиника. 2017. № 4–1 (25). С. 47–50.
11. Духанина И. В., Багателия З. А. Анализ потока ургентных хирургических больных с заболеваниями органов брюшной полости // Фундамент. исслед. 2015. № 1. С. 938–940.
12. Малков И. С. Лечение острого панкреатита: поиски и решения // Практич. медицина. 2010. № 2 (41). С. 24–29.
13. Мозжегорова И. В., Степанов А. В., Яковлев Д. С. Роль малоинвазивных вмешательств под ультразвуковой навигацией у больных с острым тяжелым панкреатитом // Наука и инновации XXI века : сб. статей по материалам VI Всерос. конф. молодых ученых, 27 сентября 2019 г., г. Сургут. Сургут, 2020. С. 83–84.
14. Kothari D., Babineau M., Hall M. et al. Preventing Hospitalization in Mild Acute Pancreatitis Using a Clinical Pathway in the Emergency Department // J Clin Gastroenterol. 2018. Vol. 52, Is. 8. P. 734–741.
15. Zhou H., Mei X., He X., Lan T., Guo S. Severity Stratification and Prognostic Prediction of Patients with Acute Pancreatitis at Early Phase: A Retrospective Study // Medicine (Baltimore). 2019. Vol. 98, Is. 16. P. e15275.

REFERENCES

1. The Demographic Yearbook of Russia : statistical handbook. Moscow : Rosstat, 2017. 263 p. (In Russian).
2. Sabgayda T. P., Ivanova A. E., Zemlyanova E. V. Premature Mortality and Risk Factors as Indicators of Mortality Reduction Programs in Russia // Social Aspects of Population Health. 2017. No. 3 (55). URL: http://vestnik.mednet.ru/content/view/831/30/lang,ru/ (accessed: 15.09.2022). (In Russian).
3. Imaeva A. K., Mustafin T. I., Polovinkina S. R. The Indices of Morbidity and Mortality of Acute Pancreatitis as Indicator of Medical Care Condition on Regional Level // Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine, Russian Journal. 2020. Vol. 28, No. 6. P. 1298–1303. (In Russian).
4. Ermolaev V. A., Savelyev V. V. Bolezni podzheludochnoi zhelezy kak odna iz vedushchikh problem abdominalnoi khirurgii: sovremennaia epidemiologiia // SIMS – 2021 : Proceedings of the Research-to-Practice Postgraduate Conference, May 25, 2021, Yakutsk. Yakutsk : NEFU Publishing House, 2021. P. 66–70. (In Russian).
5. Manukovsky V. A., Barsukova I. M., Dubikaitis P. A. Informatsionnye materialy po neotlozhnoi khirurgicheskoi pomoshchi pri ostrykh khirurgicheskikh zabolevaniiakh organov briushnoi polosti v Sankt-Peterburge za 2021 god. St. Petersburg : I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, 2022. 20 p. (In Russian).
6. Petrov M. S., Yadav D. Global Epidemiology and Holistic Prevention of Pancreatitis // Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2019. Vol. 16, Is. 3. P. 175–184.
7. Cherdantsev D. V., Stroev A. V., Pervova O. V. et al. The Problem of Acute Pancreatitis of Krasnoyarsk Krai // Modern Problems of Science and Education. 2019. No. 2. P. 151. (In Russian).
8. Revishvili A. Sh., Fedorov A. V., Sazhin V. P. et al. Emergency Surgery in Russian Federation // Pirogov Journal of Surgery. 2019. No. 3. P. 88–97. (In Russian).
9. Styazhkina S. N., Galyautdinova A. I., Mannanova D. R. Sovremennye metody diagnostiki ostrogo pankreatita // Modern Science. 2020. No. 9–2. P. 208–215. (In Russian).
10. Demin D. B., Funygin M. S., Solodov Yu. Yu. et al. O neobkhodimosti pereosmysleniia lechebnoi taktiki pri ostrom pankreatite v massovom khirurgicheskom soznanii // University Clinic. 2017. No. 4–1 (25). P. 47–50. (In Russian).
11. Dukhanina I. V., Bagateliya Z. A. Flow Analysis for Urgent Surgical Patients with Diseases of Abdominal Cavity Organs // Fundamental Research. 2015. No. 1. P. 938–940. (In Russian).
12. Malkov I. S. Treatment of Acute Pancreatitis: The Search and Decision // Practical Medicine. 2010. No. 2 (41). P. 24–29. (In Russian).
13. Mozzhegorova I. V., Stepanov A. V., Yakovlev D. S. Rol maloinvazivnykh vmeshatelstv pod ultrazvukovoi navigatsiei u bolnykh s ostrym tiazhelym pankreatitom // Nauka i innovatsii XXI veka : Proceedings of the VI All-Russian Young Scientists Conference, September 27, 2019, Surgut. Surgut, 2020. P. 83–84. (In Russian).
14. Kothari D., Babineau M., Hall M. et al. Preventing Hospitalization in Mild Acute Pancreatitis Using a Clinical Pathway in the Emergency Department // J Clin Gastroenterol. 2018. Vol. 52, Is. 8. P. 734–741.
15. Zhou H., Mei X., He X., Lan T., Guo S. Severity Stratification and Prognostic Prediction of Patients with Acute Pancreatitis at Early Phase: A Retrospective Study // Medicine (Baltimore). 2019. Vol. 98, Is. 16. P. e15275.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

А. А. Баулин – доктор медицинских наук, доцент, заслуженный врач РФ, профессор.
Л. А. Аверьянова – хирург-эндоскопист.
В. А. Баулин – кандидат медицинских наук, доцент.
О. А. Баулина – кандидат медицинских наук, доцент.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

A. A. Baulin – Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Honored Medical Officer of the Russian Federation, Professor.
L. A. Averyanova – Endoscopist Surgeon.
V. A. Baulin – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor.
O. A. Baulina – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor.

Научная статья
УДК 616.511.4:616.995.122
doi: 10.34822/2304-9448-2022-4-41-45

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ВЕЗИКУЛО-БУЛЛЕЗНОЙ МНОГОФОРМНОЙ ЭКССУДАТИВНОЙ ЭРИТЕМЫ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ОПИСТОРХОЗНОЙ ИНВАЗИЕЙ

Екатерина Александровна Васильева[1]✉, Елена Николаевна Ефанова[2], Юрий Эдуардович Русак[3]
[1, 2, 3]Сургутский государственный университет, Сургут, Россия
[1]vasileva_ea@surgu.ru✉, https://orcid.org/0000-0001-6836-7499
[2]efanova_en@surgu.ru, https://orcid.org/0000-0003-1355-3125
[3]profrusak@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-5145-3996

Аннотация. Цель – представить результаты диагностики и лечения случая упорно рецидивирующей буллезной многоформной экссудативной эритемы на фоне описторхозной инвазии. **Материалы и методы.** Описано клиническое наблюдение рецидивирующего течения многоформной экссудативной эритемы инфекционно-аллергического генеза. Представлены клинико-анамнестические данные, результаты обследования и терапии. **Результаты.** Пациентка наблюдалась врачами-дерматовенерологами с диагнозом многоформная экссудативная эритема с нарастанием тяжести клинических проявлений и отрицательной динамикой патологического кожного процесса на фоне традиционной терапии. При углубленном обследовании выявлен описторхоз, индуцировавший развитие дерматоза. После санации гельминтоза в процессе динамического наблюдения отмечен регресс высыпаний на коже. Приведенное наблюдение иллюстрирует необходимость и своевременность полноценного обследования пациентов с многоформной экссудативной эритемой для выявления триггерного фактора.

Ключевые слова: многоформная экссудативная эритема, буллезная форма, описторхоз, дерматоз, инфекционно-аллергический тип

Шифр специальности: 3.1.23 Дерматовенерология.

Для цитирования: Васильева Е. А., Ефанова Е. Н., Русак Ю. Э. Клинический случай везикуло-буллезной многоформной экссудативной эритемы, ассоциированной с описторхозной инвазией // Вестник СурГУ. Медицина. 2022. № 4 (54). С. 41–45. DOI 10.34822/2304-9448-2022-4-41-45.

ВВЕДЕНИЕ

Наиболее актуальными вопросами современной дерматологии в настоящее время являются проблемы изучения этиологии и патогенеза рецидивирующих дерматозов, к числу которых относится многоформная экссудативная эритема. Значимыми остаются вопросы эффективных методов лечения и профилактики данного дерматоза. Актуальность проблеме придает рост заболеваемости простым герпесом, одного из ведущих факторов в развитии многоформной экссудативной эритемы. Нередко заболевание протекает атипично, что вызывает сложности в дифференциальной диагностике и выборе необходимого вектора лечения [1].

Многоформная экссудативная эритема (МЭЭ) – острое воспалительное полиэтиологическое заболевание кожи и/или слизистых оболочек, нередко принимающее рецидивирующее течение [1]. Впервые многоформную эритему описал Ф. Гебра в 1860 г., отметивший при ежедневном наблюдении за пациентом эволюцию первичных элементов папул в «мишеневидные элементы». Данное определение закрепилось и используется в описании локального статуса в дерматологии и в настоящее время. Ф. Гебра отметил, что проявления эритемы носили рецидивирующих характер с обострением преимущественно в осенний период [2].

Заболевание считается полиэтиологичным с единым механизмом развития. В настоящее время выделяют инфекционно-аллергическую и токсико-аллергическую формы МЭЭ. К инфекционным триггерам относят вирусные гепатиты В и С, вирусы герпеса, Эпштейн – Барр, а также грибковые и бактериальные агенты, гельминтозы. Токсико-аллергическая форма провоцируется приемом различных лекарственных средств, контактных раздражителей, а также может быть маркером различных системных заболеваний и онкологических процессов [1, 3–4]. Известным фактом является распространение паразитарной инвазии описторхоза на территории Обь-Иртышского региона, куда относится и Ханты-Мансийский автономный округ – Югра. В литературных источниках последних лет почти не упоминаются гельминтозы как возможная причина рецидивирующего течения МЭЭ. Однако доказано, что описторхоз вызывает множество осложнений со стороны гепатобилиарной системы (порой требующие хирургического вмешательства) и безусловно формирует аллергическую реакцию замедленного типа [5].

Реализация механизмов возникновения заболевания начинается с повреждения клеток организма этиологическим фактором, что дает возможность для запуска гиперреакции замедленного типа по типу феномена Артюса. Происходит образование иммунных комплексов, которые задерживаются в тканях и запускают местные воспалительные реакции [1].

В современных условиях не существует общепринятой классификации МЭЭ. Выделяют формы в зависимости от течения и распространенности патологического процесса. При легкой форме отмечается только поражение кожных покровов без нарушения общего состояния больного. При тяжелой форме общее состояние пациента страдает, отмечается поражение слизистых оболочек и распространенные высыпания на коже. Подразделяют МЭЭ в зависимости от клинических проявлений: папулезная, пятнистая, везикулезная, буллезная и сочетанные формы – пятнисто-папулезная, везикуло-буллезная [4, 6].

Типичными кожными проявлениями МЭЭ являются папулезные высыпания по типу «мишени», центральная часть которых имеет синюшный цвет, по периферии – светлый валик. В центральной части папул могут формироваться везикулы или пузыри. Высыпания, как правило, носят распространенный характер, имеют склонность к слиянию и сопровождаются зудом. Поражения слизистых оболочек характеризуется образованием пузырей, после вскрытия которых остаются болезненные эрозии. Начало заболевания обычно острое, сопровождающееся продромальным периодом. В литературе встречаются описания атипичного течения МЭЭ [6–7].

Диагностика МЭЭ при типичном течении, как правило, не вызывает затруднений и основана на данных анамнеза и характерных клинических проявлениях, специфических лабораторных исследований не разработано. В случае тяжелого течения процесса в общем анализе крови может отмечаться ускорение СОЭ и лейкоцитоз. При атипичных формах возможно проведение гистологического исследования кожи [1].

Вопрос дифференциальной диагностики МЭЭ достаточно сложен, особенно в случаях нетипичного течения кожного процесса. Важно отметить большой круг заболеваний для дифференциальной диагностики: пузырные дерматозы (пузырчатка, дерматоз Дюринга), сифилис, рецидивирующие герпетические поражения [1–2].

Лечение пациентов с МЭЭ должно быть комплексным с учетом возможных триггерных факторов, которые должны быть исключены. Объем и длительность терапии основывается на тяжести течения процесса, может включать в себя курс системных глюкокортикостероидов, антигистаминные препараты 1 и 2-го поколений. При вторичном инфицировании рекомендуются системные антибактериальные препараты. В случае ассоциации с вирусами простого герпеса используются системные противовирусные препараты. Также возможно назначение противолепрозных, антималярийных и иммуносупрессивных препаратов. Местное лечение заключается во вскрытии пузырей, их обработке анилиновыми красителями и использовании топических глюкокортикостероидов в различных лекарственных формах [6–7].

Цель – представить результаты диагностики и лечения случая упорно рецидивирующей буллезной

Original article

A CLINICAL CASE OF VESICULAR-BULLOUS ERYTHEMA MULTIFORME ASSOCIATED WITH OPISTHORCHIASIS INVASION

Ekaterina A. Vasilyeva[1]✉, Elena N. Efanova[2], Yuri E. Rusak[3]

[1, 2, 3]Surgut State University, Surgut, Russia

[1]vasileva_ea@surgu.ru✉, https://orcid.org/0000-0001-6836-7499

[2]efanova_en@surgu.ru, https://orcid.org/0000-0003-1355-3125

[3]profrusak@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-5145-3996

Abstract. The study aims to present the results of diagnosis and treatment of recurrent bullous erythema multiforme associated with opisthorchiasis invasion. **Materials and methods.** The clinical observation of recurrent erythema multiforme of infectious and allergic origin is described. Clinical and anamnestic data, as well as examination and therapy results are presented. **Results.** A female patient with erythema multiforme was examined. During traditional therapy, dermatovenereologists observed a worsening of clinical manifestations and negative dynamics of the pathological skin process. Opisthorchiasis, which induced the development of dermatosis, was detected during thorough examination. Throughout dynamic observation, the appearance of skin rashes regressed after helminthiasis debridement. The study emphasizes the importance of conducting a full-fledged examination of patients with erythema multiforme in order to identify the trigger factor.

Keywords: erythema multiforme, bullous form, opisthorchiasis, dermatosis, infectious and allergic type

Code: 3.1.23. Dermatovenereology.

For citation: Vasilyeva E. A., Efanova E. N., Rusak Yu. E. A Clinical Case of Vesicular-Bullous Erythema Multiforme Associated with Opisthorchiasis Invasion // Vestnik SurGU. Medicina. 2022. No. 4 (54). P. 41–45. DOI 10.34822/2304-9448-2022-4-41-45.

многоформной экссудативной эритемы на фоне описторхозной инвазии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ случая многоформной экссудативной эритемы. Объект исследования: пациентка 70 лет. Представлены для анализа: медицинская карта пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях (форма 025/у), выписка из медицинской карты стационарного больного (форма 003/у). Публикация согласована с администрацией медицинской организации, одобрена этическим комитетом Сургутского государственного университета. Получено информированное согласие пациентки на публикацию статьи.

Клинический случай. Пациентка С. 70 лет, обратилась к дерматовенерологу с жалобами на высыпания на коже туловища, верхних и нижних конечностей, сопровождающихся выраженным зудом, не связанным со временем суток.

Анамнез заболевания: считала себя больной в течение одного месяца, когда впервые появились высыпания на коже внутренней поверхности предплечий, внутренней поверхности бедер, зуд. Начало заболевания ни с чем не связывала. Самостоятельно принимала таблетки Хлоропирамин, использовала мазь алклометазона дипропионат с незначительным положительным эффектом в виде уменьшения зуда. С течением времени высыпания распространились на кожу живота, спины и голеней, появились пузыри. Обратилась к дерматовенерологу частной клиники. Выставлен диагноз: L51.1 Многоформная экссудативная эритема, буллезная форма. Герпетиформный дерматит Дюринга. В связи с распространенностью и остротой кожного процесса была госпитализирована в стационарное отделение кожно-венерологического диспансера.

Анамнез жизни: на Севере с 1979 г. Туберкулез, венерические заболевания, вирусные гепатиты в прошлом отрицает. Страдает хроническими заболеваниями: E11.9 Инсулиннезависимый сахарный диабет без осложнений (принимает таблетки Метформин 1 000 мг/с). J45.9 Астма неуточненная, ремиссия. Аллергологический анамнез не отягощен. Гинекологический анамнез: менопауза около 20 лет. Наследственность не отягощена. Вредные привычки отрицает.

Объективно при поступлении в стационарное отделение: общее состояние средней степени тяжести за счет распространенного кожного процесса. Положение активное, по внутренним органам и системам без особенностей.

Локальный статус: патологический кожный процесс носит распространенный характер. Локализуется симметрично на коже туловища, верхних и нижних конечностей [8]. Представлен многочисленными отечными мишеневидными папулами от ярко-красного до цианотичного цвета, имеющими четкую границу, склонными к слиянию, в центре плотные везикулы и пузыри до 2 см в диаметре с прозрачным содержимым, по периферии очагов имеется отечный валик, а центр элементов сыпи, постепенно западая, приобретает симптом «мишени». В центре некоторых элементов серозные и серозно-геморрагические корочки, а также эрозии с незначительным мокнутием. Лимфатические узлы всех групп интактны. Ногтевые пластины кистей и стоп не изменены. Других патологических высыпаний нет. Дермографизм розовый (рис. 1–4).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Общий анализ крови: лейкоциты – 6,0 × 109/л, эритроциты – 4,9 × 1012/л, гемоглобин – 144 г/л, гематокрит – 40,9 %, тромбоциты – 212 × 109/л, СОЭ 12 мм/час, нейтрофилы – 52,3 %, лимфоциты – 28,7 %, моноциты – 4,2 %, эозинофилы – 13,1 %, базофилы – 1,7 %.

Биохимические исследования: АЛТ – 47,1 ЕД/л, АСТ – 26,3 ЕД/л, глюкоза – 8,5 ммоль/л, креатинин – 66,7 мкмоль/л, холестерин – 5,6 ммоль/л, мочевина – 3,5 ммоль/л, триглицириды – 1,2 ммоль/л, фосфатаза щелочная – 88,4 ЕД/л, белок общий – 70,2, билирубин общий – 9,3 мкмоль/л. Гепатит HBs-Ag и гепатит С – отрицательно. ИФА антитела к ВИЧ – отрицательно. ИХЛ – отрицательная. Общий анализ мочи – без патологии. Кал на яйца гельминтов методом Като – не обнаружены.

ИФА (IgM, IgG) к описторхам: IgM – отрицательно; IgG – положительно, титр 1:200.

Дифференциальная диагностика данного случая вызвала затруднения, пациентку беспокоил выраженный зуд, что более характерно для герпетиформного дерматоза Дюринга, нежели для многоформной эритемы. Пациентке проведена проба с йодистым калием (проба Ядассона), которая оказалась отрицательной. При исследовании содержимого пузырной жидкости количество эозинофилов в пределах нормы, акантолитические клетки не обнаружены.

Учитывая возможность влияния коморбидной патологии на развитие кожного зуда и признаки дерматоза, пациентка была проконсультирована гастроэнтерологом. Специалистом был выставлен диагноз: желчекаменная болезнь, ремиссия, хронический панкреатит, ремиссия.

Клинический диагноз согласно клиническим рекомендациям Российского общества дерматовенерологов и косметологов (РОДВК) 2016 г. «Эритема многоформная» верифицирован на основании жалоб и клинико-анамнестических данных (типичная морфология и локализация высыпаний, характеризующихся мишеневидными очагами поражения с периферической локализацией). Выставлен основной диагноз: L51.1 Многоформная экссудативная эритема, везикуло-буллезная форма. Сопутствующий диагноз: E11.9 Инсулиннезависимый сахарный диабет без осложнений. J45.9 Астма неуточненная, ремиссия. K80.2 Желчекаменная болезнь, ремиссия. K86.1 Хронический панкреатит, ремиссия.

В условиях стационара получала лечение в соответствии с клиническими рекомендациями РОДВК 2016 г. «Эритема многоформная». Проведенная терапия: раствор преднизолон 60 мг внутримышечно 1 раз в день 2-кратно, и далее 40 мг – внутримышечно 1 раз в день 4 дня, раствор хлоропирамин 1,0 мл (25 мг) внутримышечно 2 раза в день 7 дней, далее таблетки Лоратадин 10 мг по 1 табл. 1 раз в день внутрь 7 дней. Наружно туширование пузырных элементов краской Кастеллани 2 раза в день 5 дней, аэрозоль бетаметазона дипропионат 2 раза в день 3 дня, далее 0,1 %-й крем метилпреднизолона ацепонат 1 раз в сутки в течение 10 дней.

В результате терапии отмечалась выраженная положительная динамика в виде частичного регресса высыпаний, отсутствия новых высыпаний, купирования зуда. Пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии с рекомендациями продолжить

Рис. 1. Высыпания на коже нижних конечностей, многочисленные отечные мишеневидные папулы цианотичного цвета, в центре – везикулы и пузыри

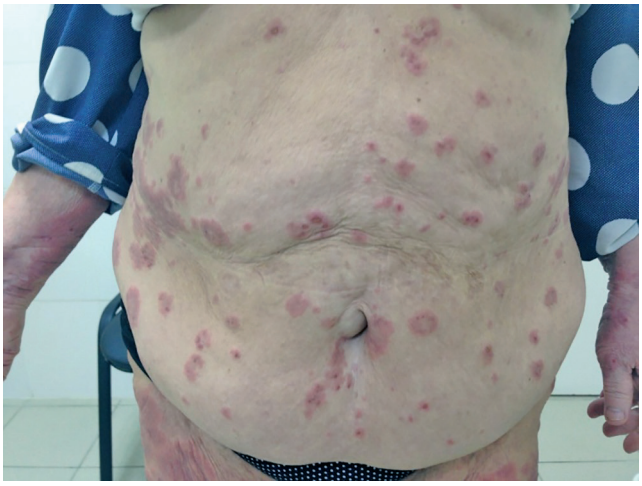


Рис. 2. Высыпания на коже туловища, множественные «мешеневидные» отечные папулы розово-синюшного цвета

Рис. 3. Высыпания на коже правого предплечья, на эритематозном фоне многочисленные эпителизирующиеся микроэрозии, геморрагические корочки

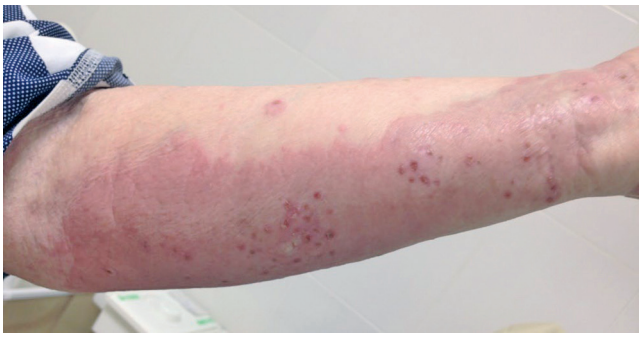


Рис. 4. Высыпания на коже левого предплечья, на эритематозном фоне множественные эрозии, серозно-геморрагические корочки

наблюдение у врача дерматовенеролога в амбулаторно-поликлинических условиях.

Ремиссия продлилась 2 недели, и больная вновь обратилась к дерматовенерологу с зудящими высыпаниями на коже. Были назначены антигистаминные препараты 2-го поколения (таблетки Цетиризин 10 мг/с внутрь 1 месяц) и рекомендовано углубленное обследование (исключение герпетической инфекции, вирусов Эпштейна – Барра, аденовирусов, Mycoplasma pneumonia, гельминтозов (в т. ч. описторхоза), системных заболеваний, таких как саркоидоз, онкологическая патология). В ходе обследования было выявлено наличие у больной паразитарной инвазии Opisthorchis felineus. Пациентка санирована под контролем врача-инфекциониста.

На фоне лечения описторхоза отмечался эпизод усиления высыпаний многоформной эритемы на коже. Однако спустя 3 месяца проявления многоформной эритемы самопроизвольно разрешились. В ходе последующего наблюдения зафиксирован период ремиссии продолжительностью 1 год.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном клиническом случае этиологический фактор, послуживший толчком к возникновению заболевания, первоначально не был известен. Проведена обширная дифференциальная диагностика с другими кожными заболеваниями, поскольку клиническая картина при первичном обращении носила нетипичный характер для многоформной экссудативной эритемы ввиду торпидного течения процесса и выраженного зуда. Проведенная комплексная терапия способствовала значительному разрешению высыпаний и улучшению общего состояния пациентки, однако окончательно кожный процесс не разрешился. Выявление фонового заболевания описторхоза и ремиссия кожного процесса после его санации позволяют сделать вывод об инфекционно-аллергическом генезе многоформной эритемы в данном клиническом случае. Продолжительное проживание в условиях Севера должно настораживать врача на возможное наличие краевой патологии – описторхозной инвазии. Хотя в клинических рекомендациях 2016 г. нет акцента на гельминтозы в качестве триггера многоформной экссудативной эритемы, многочисленные литературные источники прежних лет не исключают такой возможности. В случаях отсутствия явного причинного фактора, запустившего эпизод многоформной эритемы, у пациентов, проживающих в районах Обь-Иртышского региона, целесообразно включение в диагностический алгоритм обследование на описторхоз.

Кроме того, в клинических рекомендациях 2016 г. по многоформной экссудативной эритеме нет четких указаний по маршрутизации пациентов, а из консультаций смежных специалистов регламентированы направления пациента к офтальмологу и стоматологу,

и то лишь в случаях вовлечения в патологический процесс слизистых оболочек. Более четкое изложение алгоритмов ведения пациентов в нормативных документах несомненно облегчило бы работу практического врача-дерматовенеролога.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Клинические рекомендации 2017. URL: https://www.cnikvi.ru/docs/clinic_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2017/ (дата обращения: 14.09.2022).
2. Чеботарев В. В., Асхаков М. С. Эритемы инфекционно-аллергической природы // Вестн. молодого ученого. 2017. № 4. С. 33–38.
3. Staikuniene J., Staneviciute J. Long-Term Valacyclovir Treatment and Immune Modulation for Herpes-Associated Erythema Multiforme // Cent Eur J Immunol. 2015. Vol. 40, No. 3. P. 387–390.
4. Якубович А. И., Цыренова С. А., Осипова Е. А. Клинический случай развития многоформной экссудативной эритемы, токсико-аллергического типа // Сиб. мед. журн. 2015. № 1. С. 113–115.
5. Кислицин Д. П., Шакиров И. Г., Колмачевский Н. А. и др. Билиарные осложнения при резекциях печени на фоне описторхозной инвазии // Вестник СурГУ. Медицина. 2021. № 4 (50). С. 48–54.
6. Олисова О. Ю., Грабовская О. В., Теплюк Н. П. и др. Синдром Стивенса – Джонсона // Рос. журн. кожных и венерических болезней. 2016. № 19 (4). С. 216–220.
7. Щава С. Н., Сердюкова Е. А. Особенности течения и лечения многоформной экссудативной эритемы на современном этапе // Лекарствен. вестник. 2016. № 4 (64). С. 41–43.
8. Ефанова Е. Н., Русак Ю. Э., Васильева Е. А. Клиническое наблюдение узловатого пруриго у ВИЧ-позитивной пациентки // Лечащий врач. 2021. № 11. С. 7–10.

REFERENCES

1. Klinicheskie rekomendatsii 2017. URL: https://www.cnikvi.ru/docs/clinic_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2017/ (accessed: 14.09.2022). (In Russian).
2. Chebotarev V. V., Askhakov M. S. Erythema of Infectious-Allergic Nature // Vestn. molodogo uchenogo. 2017. No. 4. P. 33–38. (In Russian).
3. Staikuniene J., Staneviciute J. Long-Term Valacyclovir Treatment and Immune Modulation for Herpes-Associated Erythema Multiforme // Cent Eur J Immunol. 2015. Vol. 40, No. 3. P. 387–390.
4. Yakubovich A. I., Tsyrenova S. A., Osipova E. A. Clinical Case of Exudative Erythema Multiforme, Toxic-Allergic Type // Siberian Medical Journal. 2015. No. 1. P. 113–115. (In Russian).
5. Kislitsin D. P., Shakirov I. G., Kolmachevsky N. A. et al. Biliary Complications after Hepatectomy with Opisthorchiasis Invasion // Vestnik SurGU. Medicina. 2021. No. 4 (50). P. 48–54. (In Russian).
6. Olisova O. Yu., Grabovskaya O. V., Teplyuk N. P. et al. Stevens-Johnson Syndrome // Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. 2016. No. 19 (4). P. 216–220. (In Russian).
7. Shchava S. N., Serdyukova E. A. Osobennosti techeniia i lecheniia mnogoformnoi ekssudativnoi eritemy na sovremennom etape // Lekarstven. vestnik. 2016. No. 4 (64). P. 41–43. (In Russian).
8. Efanova E. N., Rusak Yu. E., Vasilyeva E. A. Clinical Observation of a Prurigo Nodularis in a HIV-Positive Patient // Lechaschi Vrach. 2021. No. 11. P. 7–10. (In Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ
Е. А. Васильева – преподаватель.
Е. Н. Ефанова – кандидат медицинских наук, доцент.
Ю. Э. Русак – доктор медицинских наук, профессор.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS
E. A. Vasilyeva – Lecturer.
E. N. Efanova – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor.
Yu. E. Rusak – Doctor of Sciences (Medicine), Professor.

Обзорная статья
УДК 616-001.2-06
doi: 10.34822/2304-9448-2022-4-46-53

РАДИАЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННОЕ ПОРАЖЕНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ

Илья Сергеевич Греков[1]✉, Евгений Александрович Селезнёв[2]
[1]Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк, Россия
[2]Амвросиевская центральная районная больница, Амвросиевка, Россия
[1]ilya.grekov.1998@gmail.com✉, https://orcid.org/0000-0002-6140-5760
[2]evgen.seleznyov@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-2413-8843

Аннотация. Цель – обзор научной литературы, посвященной патогенетическим механизмам поражения эндотелия ионизирующим излучением при лучевой терапии у пациентов онкологического профиля. **Материалы и методы.** Проведен поиск научной литературы в базах данных Web of Science, Scopus, MEDLINE, PubMed и РИНЦ по ключевым словам: эндотелий, радиация, лучевая терапия. **Результаты.** Большинство негативных эффектов, вызванных воздействием радиации, связано с развитием эндотелиальной дисфункции. Так, нарушение эндотелиального гомеостаза приводит к развитию провоспалительного фенотипа с последующим включением ряда патогенетических механизмов, которые обуславливают развитие целого комплекса клинических проявлений, прежде всего – кардиоваскулярной патологии. Данная проблема является актуальной в силу прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний в популяции таких больных, что ухудшает течение основного заболевания и нередко становится самостоятельной причиной летального исхода. В обзоре рассмотрены и обобщены последние сведения о механизмах патогенеза радиационно-индуцированных повреждений эндотелия, последствий его дисфункции, имеющих большое значение для разработки превентивной стратегии у пациентов, получающих курсы лучевой терапии.

Ключевые слова: эндотелий, радиация, апоптоз, лучевая терапия, сосуды
Шифр специальности: 3.3.3 Патологическая физиология.

Для цитирования: Греков И. С., Селезнёв Е. А. Радиационно-индуцированное поражение эндотелия // Вестник СурГУ. Медицина. 2022. № 4 (54). С. 46–53. DOI 10.34822/2304-9448-2022-4-46-53.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день онкологическая патология занимает лидирующие позиции в структуре заболеваемости населения во всем мире. Вместе с тем активное внедрение и использование современных методов радиотерапии позволило в значительной мере увеличить выживаемость и благоприятный исход у таких больных. Однако отдаленные прогнозы и качество жизни таких пациентов может значительно ухудшаться в силу развития негативных последствий ионизирующего излучения, которые выражаются в формировании стойких патологических фенотипов. Патогенез многих патологических процессов и развития заболеваний связаны с нарушением эндотелиального гомеостаза. Эндотелий представляет собой однослойный пласт эпителия, выстилающий кровеносные и лимфатические сосуды изнутри. По современным представлениям, роль эндотелия заключается не только в обеспечении барьерной функции, но и осуществлении иммунной, тромборезистентной, вазомоторной и эндокринной функций. Это обуславливает важность понимания поведения эндотелиальных клеток как в норме, так и патологии.

Эффекты радиации на эндотелий зависят непосредственно от дозы и морфофункционального типа самих эндотелиальных клеток. Говоря о чувствительности сосудистого русла к ионизирующему излучению, необходимо отметить, что наиболее чувствительными к радиационному воздействию являются капилляры, что обусловлено особенностью их гистологического строения – капиллярные структуры выстланы лишь однослойным пластом эндотелиальных клеток. Воздействие радиации на сосуды микроциркуляторного русла в отличие от сосудов более крупного калибра вызывает не только развитие эндотелиальной дисфункции, но и непосредственное нарушение целостности сосудистой стенки, что клинически проявляется развитием петехиальных кровоизлияний [1].

Цель – обзор научной литературы, посвященной патогенетическим механизмам поражения эндотелия ионизирующим излучением при лучевой терапии у пациентов онкологического профиля.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен поиск научной литературы в базах данных Web of Science, Scopus, MEDLINE, PubMed и РИНЦ по следующим ключевым словам: эндотелий, радиация, лучевая терапия.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В основе патофизиологии сосудистого ответа на действие ионизирующего облучения лежит «активация» самих эндотелиальных клеток, как правило, такие процессы заканчиваются старением или апоптотической гибелью последних [1, 2]. Радиационно-ин-

дуцированная активация характеризуется экспрессией целого ряда цитокинов, хемокинов и молекул клеточной адгезии на поверхности эндотелиоцитов, которые способствуют формированию так называемого провоспалительного клеточного фенотипа. Экспрессируемые молекулы привлекают в очаг поражения иммунные клетки, в частности лейкоциты, которые высвобождают собственные воспалительные факторы – фактор некроза опухоли-альфа (TNF-α) и интерлейкин-6 (IL-6), еще более усиливающих активацию эндотелия [2]. Если в целом воспалительная активация является процессом, направленным на защиту от действия различных экзогенных и/или эндогенных патогенов, то при действии ионизирующего излучения развивается асептическое воспаление, поэтому включение защитных реакций происходит альтернативным способом [1, 3].

Так, основной причиной возникновения воспалительной реакции после воздействия радиации является активация пути генотоксического стресс-индуцированного ядерного фактора «каппа-би» (NF-κB). Генотоксический стресс при этом ведет к последствиям, эквивалентным естественному старению клеток, что сопровождается снижением антиоксидантного потенциала и еще большим окислительным повреждением.

NF-κB представляет собой гетеродимерный фактор транскрипции, который осуществляет генетический контроль реализации клеточного цикла и апоптотической гибели. В физиологических условиях NF-κB находится в цитоплазме в виде неактивного комплекса. В случае наличия повреждений молекулы ДНК, например, при радиоактивном воздействии, происходит активация протеина ATM (мутированного гена атаксии телеангиэктазии), который инициирует присоединения другого ядерного комплекса (комплекс NEMO) к NF-κB с последующей его активацией. Многие проведенные исследования доказывают, что гамма-лучи или рентгеновское излучение в дозе 8–10 гр способно запускать генотоксический стресс-индуцированный путь NF-κB в незрелом эндотелии. Кроме того, было обнаружено, что сигнализация NF-κB повышается в облученных артериях пациентов, получавших лучевую терапию, спустя месяцы после завершения лечения [4].

Другой важной причиной радиационно-индуцированного воспаления является окислительный стресс. Помимо взаимодействия с клеточными структурами, активные формы кислорода (АФК) способны к прямой активации редокс-чувствительных факторов транскрипции, важнейшим из которых является ядерный фактор NRF2, белок-активатор 1, а также описываемый выше NF-κB. В этом случае окислительные стимулы активируют ряд ферментов-киназ (митоген-активированная протеинкиназа – MAPK, IkB-киназа, протеинкиназа С и фосфатидилинозитол 3-киназа), которые путем фосфорилированно-опосредованной деградации IkB-участка активируют ядерный фактор «каппа-би». Активированный NF-κB транслоцируется в ядро и индуцирует экспрессию широкого спектра генов, регулирующих провоспалительные медиаторы TNF-α, IL-8, IL-1, индуцибельную синтазу оксида азота и циклооксигеназу-2. В эндотелиальных клетках NF-κB участвует в регуляции транскрипции большинства цитокинов и молекул адгезии [1, 4, 5]. Основные эффекты, оказываемые радиацией на сосудистый эндотелий, сводятся к целлюлярному повреждению (которое выражается клеточным старением и/или апоптозом и/или митохондриальной дисфункцией с последующей гибелью), нарушению проницаемости и тонуса сосудов, а также опосредованной лучевой коагулопатии [1, 6].

Review article

RADIATION-INDUCED ENDOTHELIAL DAMAGE

Ilya S. Grekov[1]✉, Evgenii A. Seleznev[2]

[1]M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Russia

[2]State Budgetary Institution Amvrosievsky Central Hospital, Amvrosievka, Russia

[1]ilya.grekov.1998@gmail.com✉, https://orcid.org/0000-0002-6140-5760

[2]evgen.seleznyov@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-2413-8843

Abstract. The study aims to review the scientific literature on the pathogenetic mechanisms of ionizing radiation damage to endotheluim during radiation therapy in cancer patients. **Materials and methods.** The scientific literature was searched in the Web of Science, Scopus, MEDLINE, PubMed and RSCI databases using such keywords as endothelium, radiation, and radiation therapy. The search depth was 10 years. **Results.** Most of the negative effects of radiation exposure are associated with the development of endothelial dysfunction. Thus, a disruption in endothelial homeostasis results in the development of a pro-inflammatory phenotype, which is followed by the inclusion of a number of pathogenetic mechanisms that cause the emergence of a variety of clinical conditions, including cardiovascular pathology. This problem occurs due to the progression of cardiovascular diseases in cancer patients, which worsens the course of the underlying disease and often leads to death. This article reviews and summarizes the latest data on the mechanisms and pathogenesis of radiation-induced endothelial damage, as well as the consequences of endothelial dysfunction. The data obtained will help develop a preventive strategy for patients undergoing radiation therapy.

Keywords: endothelium, radiation, apoptosis, radiation therapy, blood vessels

Code: 3.3.3. Pathophysiology.

For citation: Grekov I. S., Seleznev E. A. Radiation-Induced Endothelial Damage // Vestnik SurGU. Medicina. 2022. No. 4 (54). P. 46–53. DOI 10.34822/2304-9448-2022-4-46-53.

Эндотелиальное повреждение. Изменение эндотелиальных клеток под действием радиации было впервые изучено на микроциркуляторном русле капилляров кожи. Электронно-микроскопический анализ образцов показал, что в облученных капиллярах через 1–7 дней после воздействия ионизирующего излучения происходит ряд морфологических изменений – набухание эндотелиоцитов с уменьшением и частичной гибелью органелл, расширение мембранных везикул и накопление ядерного хроматина [2]. Однако последующее детальное изучение механизмов радиоиндуцированного повреждения показало, что учитывая гетерогенность эндотелия даже в пределах одного сосудистого русла, подобные изменения весьма неспецифичны и зависят от многих факторов. Радиация активирует различные молекулярные пути сигнализации, результат которой зависит непосредственно от степени зрелости клеток, их гистофункциональных особенностей, а также мощности и величины поглощенной дозы [7, 8]. Поэтому эффекты клеточных реакций во многом различаются. Это было продемонстрировано на культуре незрелых эндотелиальных клеток пуповины и зрелых эндотелиоцитов сосудов печени in vitro. Так, при кратковременном воздействии дозы радиации, эквивалентной 3 гр, в обеих культурах наблюдали незначительную апоптотическую активность, но при постепенном увеличении дозы облучения до 10 гр клетки незрелого эндотелия интенсивно окрашиваются аннексином V, что свидетельствует о повышенной апоптотической активности, зрелые же клетки интенсивно окрашиваются бетта-галактозидазой, что отражает преобладание процессов клеточного старения. В других исследованиях также было продемонстрировано, что и в молодых клетках при воздействии 3–4 гр повышается окрашивание бетта-галактозидазой, однако процессы апоптотической гибели все равно превалируют [1, 6].

Клеточное старение. Большинство соматических клеток при достижении предела Хейфлика (около 50 митотических делений) подвергаются естественному старению. Стареющие клетки остаются метаболически активными, но имеют измененную экспрессию генов и белков, т. е. приобретают секреторный фенотип, ассоциированный со старением (Senescence-associated secretory phenotype – SASP), а также демонстрируют изменения межклеточных взаимодействий и устойчивость к апоптозу. Присутствие стареющих клеток в поврежденных тканях является существенной проблемой, поскольку их накопление может изменить структуру и функцию ткани, способствуя воспалению и онкогенезу [1].

В целом, клеточное старение является следствием укорочения теломерных участков хромосом (так называемое репликативное старение), повышенной экспрессии онкогена и/или повреждения молекулы ДНК. Однако старение, вызванное радиацией, отличается от старения как естественного биологического процесса, при этом повреждение эндотелиоцита приводит к секреции ряда факторов, вызывающих дисфункцию соседних клеток и/или способствующих хроническому воспалению [7–9].

Кроме того, такое старение эндотелия ассоциируется с развитием ранней кардиоваскулярной патологии в условиях отсутствия других факторов риска. Например, в экспериментах in vitro облучение коронарных артерий человека приводит к увеличению экспрессии маркера CD44 и повышенной адгезии моноцитов к интиме, что является возможным фактом развития атеросклеротического процесса. Эти наблюдения следует трактовать с осторожностью, ведь идентификация стареющих эндотелиальных клеток предполагает ассоциацию с атеросклерозом, но не может быть использована для доказательства причинно-следственной связи между старением эндотелия и развитием или прогрессированием атеросклероза у больных после облучения. Большое значение во всем этом отводится повреждению митохондриального аппарата клетки [6, 10].

Дисфункция митохондрий. Вообще митохондриальная дисфункция рассматривается как одна из ведущих причин нарушения эндотелиального гомеостаза и развития различных сердечно-сосудистых заболеваний. Выступая главными «энергетическими станциями», эти органеллы являются неотъемлемым компонентом почти всех эукариотических клеток. Вместе с тем их функция, точнее ее нарушение в контексте радиационного воздействия до настоящего времени остается плохо изученной. Известно, что митохондрии, подвергшиеся воздействию гамма-излучения в дозе, эквивалентной 10 гр, увеличивают содержание АФК в течении последующий двух-трех суток, приводящих к снижению и нарушению кальциевого потока, изменению передачи сигналов окислительного стресса и инициации клеточной гибели [10, 11].

Как известно, кальций играет большую роль в активации ферментов класса дегидрогеназ и увеличении продуктивности АТФ-синтетазы, при этом предполагается, что именно нарушение концентраций этого иона в митохондриях приводит к развитию ряда патологических состояний. Например, при сахарном диабете высокие уровни глюкозы повышают митохондриальный уровень кальция в эндотелиальных клетках человека, тем самым способствуя продукции свободных радикалов. Также в экспериментах in vitro митохондриальный кальций регулировал интенсивность TNF-α-индуцированного воспаления в системе микроциркуляторного русла легочных капилляров [11]. Однако вопрос относительно вклада кальция в развитие радиоиндуцированной дисфункции эндотелия по-прежнему остается открытым. Вместе с тем хорошо известно, что радиация значительно изменяет его концентрацию в этих органеллах. Дозозависимый эффект наблюдался при облучении 1,3 гр, при этом восстановление исходных уровней фиксировались в среднем через 5–7 дней. Более высокие уровни ионизирующего излучения уже способствовали стойкому и необратимому повреждению митохондрий. Так, другие исследования демонстрировали, что в облученном миокарде дозой до 2 гр уже наблюдалось более длительное снижение митохондриальной функции на протяжении последующих 10 месяцев, а при воздействии на нервную ткань всего лишь 0,5 гр отмечалось снижение активности митохондрий на протяжении нескольких недель. Очевидно, что подобные эффекты зависят не только от поглощенной дозы, но и гистофункциональных характеристик самой ткани [6, 11].

Поскольку митохондрии являются важным клеточным источником АФК, они тесно связаны с сигнализацией окислительного стресса. Кислород, который участвует в реакциях окислительного фосфорилирования, частично подвергается восстановлению с образо-

ванием его активных форм [12]. Обычно эти активные молекулы подвергаются воздействию фермента SOD2 с образованием пероксида водорода. При повышенном содержании АФК активируются редокс-чувствительные факторы транскрипции – NRF2, AP-1 и NF-κB. Считается, что NRF2 является основным регулятором клеточной резистентности к прооксидантам, поскольку регулирует экспрессию множества зависимых генов, включая SOD2. Поэтому неудивительно, что фактор NRF2 активно синтезируется как в нормальных, так и в опухолевых клетках после облучения. Высокие дозы ионизирующего излучения подавляют антиоксидантную систему клетки, и поэтому окислительный стресс вызывает повреждение митохондрий с развитием их полной или частичной дисфункции. Интересно и то, что NRF2 также обуславливает общую клеточную радиорезистентность [12, 13].

Важно отметить, что митохондрии также являются центральными «исполнителями» апоптоза. В нормальном состоянии антиапоптотические белки семейства В-клеточной лимфомы (Bcl-2), расположенные на наружной митохондриальной мембране, ингибируют проапоптотические эффекторные белки, такие как Bcl-2-ассоциированный белок X и гомологичный антагонист Bcl-2-киллер. Однако радиационный стресс провоцирует активацию этих протеинов, которые, образуя олигомеры, опосредуют высвобождение цитохрома С. Далее цитохром способствует активации каспазы 9 (фактор активации апоптотической протеазы 1 (APAF1), который в свою очередь активирует эффекторные каспазы) и индукцию гибели клеток [1, 10, 14].

Апоптотическая гибель эндотелия. На молекулярном уровне физиологическое старение инициируется и совместно контролируется генами p53 и p16. Однако в эндотелии происходит независимое взаимодействие этих двух генов. При этом следует отметить, что ген p53 контролирует и самостоятельный апоптотический процесс, который значительно отличается от клеточного старения [1, 10, 12].

В целом, радиационно-индуцированная апоптотическая гибель клеток может быть реализована двумя патогенетическими механизмами, а именно p53-опосредованным апоптозом или через сфингомиелин-церамидный механизм. Повреждение молекулы ДНК приводит к активации мутированного гена ATM и ДНК-зависимой протеинкиназы (которая участвует в фосфорилировании p53), вызывая остановку клеточного цикла. В зависимости от вида и дозы облучения эндотелий либо восстанавливает свое поврежденное ДНК, либо инициирует апоптотическую гибель клеток (посредством внутреннего или внешнего пути), либо запускает сфингомиелин-церамидный путь. Кроме того, было высказано предположение и о том, что радиационно-индуцированная гибель может быть вызвана стрессом не только митохондрий, но и эндоплазматического ритикуллюма [6, 15, 16].

Апоптоз в клетках эндотелия после однофракционного облучения в высоких дозах модулируется главным образом через сфингомиелин-церамидный путь. Недавние работы, посвященные этому пути элиминации клеток, продемонстрировали, что церамид-опосредованный апоптоз может быть главной причиной острого лучевого пневмонита. Однако до сих пор остается неясным, является ли этот процесс обратимым. Сфингомиелин представляет собой фосфолипид внешнего слоя плазмалеммы, который под воздействием ионизирующего излучения взаимодействует с TNF-α, гидролизируется и превращается в церамид. Церамид активирует MAPK, ERK-киназу-1 и ряд других ферментов, которые, воздействуя на клеточную мембрану, изменяют ее свойства, вызывая апоптотическую гибель. Не исключена в этом процессе и роль экстрацеллюлярной сфингомиелиназы. Например, лимфобласты человека с дефицитом этого фермента не подвергаются радиационному апоптозу вовсе. Предполагается, что сфингомиелиназа также участвует в формировании раннего атеросклеротического поражения в облученных моделях in vitro. В целом, радиационно-индуцированное образование церамидов может происходить и независимо от повреждения молекулы ДНК. В этом случае церамид скорее всего выступает в качестве вторичного посредника активации протеинкиназы С [1, 6, 10].

F. Paris и соавт. [17] в своем исследовании воздействия ионизирующего излучения на микроциркуляторное русло тонкого кишечника показали, что апоптоз собственной пластинки предшествовал апоптозу столбчатого эпителия, а апоптотическая гибель эндотелиальных клеток является провоцирующим фактором в последующем повреждении других кишечных клеток. В сосудах кишки апоптоз возникал уже через 4 часа после облучения в дозе 10 гр. Клинически доказано, что блокада гибели эндотелиоцитов микроциркуляторного русла слизистой оболочки желудка значительно снижает раннюю летальность из-за развивающегося радиогастрита.

В другом исследовании Y. Q. Li и соавт. [18] показали корреляцию проницаемости гемотоэнцефалического барьера (ГЭБ) с уровнем апоптоза эндотелия у пациентов, получавших лучевую терапию по поводу новообразований центральной нервной системы. Анализ фрагментированного ДНК апоптотических клеток у экспериментальных животных свидетельствовал о развитии процессов элиминации в течение 6–24 ч после облучения в дозе 0,5–2 гр. Второе исследование эндотелиальных клеток головного мозга с помощью флуоресцентной иммуногистохимии продемонстрировало практически полное исчезновение эндотелия из мозга крысы в период от 1 дня до 6 месяцев после облучения в дозе 5–200 гр. Вклад апоптоза эндотелиальных клеток в проницаемость ГЭБ был дополнительно исследован с использованием трансгенных мышей, у которых ингибирование апоптоза эндотелиальных клеток ослабляло проницаемость ГЭБ и улучшало восстановление поврежденной нервной ткани [16, 17].

Гибель поврежденных клеток приводит к высвобождению «дистресс-ассоциированных молекулярных паттернов» (danger-associated molecular patterns – DAMP-молекул). Подобные паттерны могут представлять собой интрацеллюлярные или стромальные молекулы, сигнализирующие о клеточном стрессе и/или начавшемся некрозе (к таким факторам принадлежит кальций-связывающий протеин S100, амфотерин (комплекс HMGB1), гистоны, пуриновые метаболиты, белки теплового шока, остатки гликозаминогликанов и внеядерные нуклеиновые кислоты) [1].

Особенности действия DAMP заключается в активации toll-подобных рецепторов (Toll-like receptor – TLR), а также инфламмасомы в лейкоцитах. Связывание DAMP с эндотелиальными клетками усиливает провоспалительные сигнальные пути, которые приводят к передаче сигналов NF-kB, MAPK и интерфе-

рон-регуляторного фактора 3, инициируя экспрессию ряда цитокинов, хемокинов (интерферон-гамма, IL-6, IL-8) и молекул клеточной адгезии: молекула межклеточной адгезии 1 (ICAM-1), молекула адгезии сосудистых клеток 1 (VCAM-1) и E-селектин [16].

В целом, высвобождение подобных молекул воспаления также коррелирует с дозой, временем и характером облучения. При воздействии ≥ 2 гр рентгеновского излучения происходит дозозависимое высвобождение амфотерина, который и провоцирует эндотелиальную экспрессию IL-6, ICAM-1 и VCAM-1, т. е. активацию эндотелиоцитов [6, 19].

Молекулы эндотелиальной адгезии ICAM-1 и E-селектин также активируются в зависимости от времени и поглощенной дозы. Кроме того, было показано, что экспрессия цитокинов IL-6 и IL-8, а также TGF-β увеличивается после воздействия высоких доз ионизирующего излучения и дополнительно зависит от качества дозы [1]. Например, у экспериментальных животных с ожирением воздействие 14 гр индуцировало воспалительный фенотип, ускоряя образование и разрыв атеросклеротических бляшек [10]. В других публикациях показан обратный противовоспалительный эффект при облучении низкими дозами (до 1 гр). Этот эффект малых доз радиации требует предварительной активации эндотелиальных клеток провоспалительными стимулами – TNF-α, интерлейкинами или липополисахаридом [12, 13]. Вместе с тем в рутинной клинической практике использование низкодозной лучевой терапии для лечения хронических воспалительных заболеваний нецелесообразно из-за возможных высоких рисков.

Нарушение тонуса и проницаемости. Повреждение эндотелия с последующим развитием воспалительной реакции ассоциируется с увеличением сосудистой проницаемости и развитием отека. Активные формы кислорода, образующиеся в цитозоле, изменяют проницаемость эндотелиального барьера двумя способами – посредством внутриклеточного изменения положения или состава соединительных молекул, а также за счет внеклеточного протеолитического ремоделирования молекул цитоскелета. Так, воздействие доз облучения до 2 гр может провоцировать временное снижение целостности эндотелиальных барьеров человека за счет дезорганизации цитоскелета с образованием «актиновых стрессовых волокон», перераспределения целлюлярных кадгеринов и потери тромбоцитарных молекул адгезии (PECAM-1), с последующей отслойкой самих эндотелиоцитов [5, 15].

При более высоких дозах облучения причиной повышения проницаемости сосудов выступает непосредственно гибель эндотелиального слоя. Радиочувствительность также варьируется между различными степенями дифференцировки эндотелия. Например, клеточная культура пуповинных сосудов является наиболее чувствительной, а эндотелий сосудов печени – наиболее устойчив к повреждению. Кроме того, чувствительность к гибели клеток зависит и от качества самого излучения. Многими исследованиями было подтверждено, что нарушенная барьерная функция участвует в патогенезе сосудистой недостаточности, включая развитие атеросклеротических поражений [1, 10].

Также радиационно-индуцированная дисфункция эндотелия проявляется нарушением эндотелий-зависимой вазодилатации из-за резкого снижения синтеза монооксида азота (NO) и/или повышенной экспрессии тромбоксанов, простагландинов и эндотелинов. После воздействия на эндотелиальные клетки ионизирующего излучения монооксид азота быстро дезактивируется кислородными радикалами, что приводит к образованию ряда вазотоксических пероксинитритов. Индуцированный облучением окислительный стресс также вызывает расщепление эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) из-за недостаточной доступности ее редокс-чувствительного кофактора тетрагидробиоптерина, что приводит к eNOS-зависимой продукции супероксида и уменьшению высвобождения NO [5, 19, 20].

Доказано, что во время проведения лучевой терапии в течение 1–5 дней после облучения в эквиваленте 8 гр и более происходит активная стимуляция синтеза NO-синтазы с избыточной продукцией монооксида азота, что способствует NO-индуцированному ангиогенезу с сопутствующим увеличением кровотока в опухолевой ткани. Такая сверхактивация фермента после облучения происходит из-за наличия поврежденной цепи ДНК, которая инициирует высвобождение некоторых компонентов DAMP, способствующих активному фосфорилированию eNOS. Постепенно вазомоторная функция сосуда нарушается, как правило, не только в самой опухоли. Так, в эксперименте in vitro у пациентов со средней дозой облучения 48,5 ± 1,7 гр эндотелий зависимая вазодилатация в сонных артериях была нарушена через 4–6 недель после облучения шеи. Также сообщалось и о нарушении расслабляющей функции подмышечных артерий у пациентов с лучевой терапией рака молочной железы более чем через 3 года после лучевой терапии. Вероятно, подобные изменения зависят не только от дозы ионизирующего излучения, но и от анатомического расположения сосудов [20, 21].

Ряд авторов также высказывают предположение о том, что наряду с монооксидом азота нарушается высвобождение простациклинов и эндотелина-1. Так, уровни сосудосуживающего эндотелина-1 были повышены после облучения в дозах от 0,3 до 20 гр. При этом уровень простациклина ничуть не изменялся в пределах этой дозы облучения. В исследовании in vitro было продемонстрировано, что в течение пары дней от начала облучения значения эндотелина значительно снижалось. Кроме того, подобные изменения имели прямую корреляцию с дозой облучения.

Y. Wang и соавт. [21] также показали увеличение высвобождения ангиотензина II эндотелиальными клетками легочной артерии крыс после воздействия 5–30 гр в течение суток. В целом, можно сделать вывод, что облучение эндотелия вызывает начальную вазодилатацию в первые нескольких дней после облучения, за которой следует хроническая вазоконстрикция с нарушенной эндотелий зависимой вазодилатацией.

Помимо воздействия на эндотелиальный слой кровеносных сосудов, ионизирующее излучение может непосредственно воздействовать на гладкомышечные элементы сосудистой стенки. В изолированной культуре гладких миоцитов in vitro при постепенном воздействии дозы от 1,5 до 20 гр наблюдалось снижение митотической активности, а через 2 недели после облучения отмечалось уменьшение общего количества жизнеспособных клеток. Необходимо отметить тот факт, что оставшиеся в живых миоциты полностью сохраняли свою способность к сокращению. В другом исследовании H. Q. Nguyen и соавт. [22]

показали, что гладкомышечные клетки в полноценных сосудах, имеющих и эндотелиальную выстилку, после воздействия дозы до 20 гр демонстрировали абсолютно противоположный эффект, чем просто изолированная группа гладких миоцитов. В миоцитах таких сосудов наблюдался процесс активного фиброзирования, который в дальнейшем ассоциировался с ранним атеросклеротичееским поражением. Фиброз индуцировался TGF-β, высвобождаемым облученными эндотелиальными клетками [23, 24]. Воздействие средней дозы в 6 гр также опосредовало повышение чувствительности миофиламентов к кальцию в изолированных миоцитах грудной аорты крыс через 10 и 30 дней после воздействия. Кроме того, было показано, что окислительный стресс индуцирует вазоконстрикцию, способствуя высвобождению кальция из внутриклеточных депо мышечных элементов, и активирует пролиферацию гладкомышечных клеток либо за счет секреции ими циклофилина А, либо за счет связывания продуктов окислительного стресса гидропероксиоктадекадиеновой кислоты [25–28].

Лучевая коагулопатия. Кроме нарушений вазомоторных реакций, ионизирующее излучение изменяет тромборезистентность эндотелия и способствует возникновению различного рода коагулопатий. Подобные явления сопровождаются непосредственным увеличением активации молекул клеточной адгезии, привлечением лейкоцитов с формированием хронического воспаления, а также агрегацией тромбоцитов. На основании имеющихся данных, для изучения механизмов формирования лучевых коагулопатий было создано множество моделей in vitro [2, 4, 26]. Доказано, что окислительный стресс и высвобождаемые медиаторы воспаления, такие как TNF-α и IL-1, могут подавлять тромбомодулин, который увеличивает количество свободного тромбина и активирует тромбоциты с последующим формированием тромба. Концентрация фактора фон Виллебранда, экспрессирующегося в нормальных эндотелиоцитах, также значительно увеличивается под воздействием облучения, что способствует протромботическому состоянию. Однако молекулярные механизмы, ответственные за потерю эндотелиальной тромборезистентности, более сложны. Цитокины, продуцируемые во время активации эндотелия, например, IL-6 и CCL2, дополнительно влияют на гемостаз, индуцируя экспрессию тканевого фактора, активатора тканевого плазминогена и фактора фон Виллебранда. Именно эти механизмы лежат в основе возникновения радиационных поражений печени, которые проявляются в виде окклюзии печеночных синусоидов (вторичной по отношению к повреждению эндотелия), а также острой радиационно-индуцированной энтеропатии. Не следует забывать и о том, что простациклин, а также монооксид азота обладают значительными антикоагулянтными эффектами, и снижение их продукции эндотелием приводит к агрегации тромбоцитов и образованию тромбов [29, 30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, патогенетические механизмы радиационно-индуцированного повреждения эндотелия по своей сути весьма гетерогенны, и именно они определяют особенности повреждения клетки с последующим формированием проявлений у каждого отдельного пациента. Однако реализация этих механизмов напрямую зависит и от состояния самой клетки, а также величины поглощенной дозы. Клиницисту, который в своей практике сталкивается с применением ионизирующего излучения в высоких дозах для лечения или диагностики больных, необходимо помнить о том, что всегда возможно развитие целого рядя негативных последствий, которые на первый взгляд не будут клинически ассоциироваться с радиоактивным воздействием. При оценке состояния больного нельзя исключать, что появление стойкой артериальной гипертензии или прогрессирование атеросклеротического поражения сосудов является следствием лучевой терапии, поэтому использование соответствующих превентивных стратегий имеет важное значение в сохранении качества жизни больных после проведения такой терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Bouten R. M., Young E. F., Selwyn R. et al. Chapter Two – Effects of Radiation on Endothelial Barrier and Vascular Integrity // Tissue Barriers in Disease, Injury and Regeneration. 2021. P. 43–94. DOI 10.1016/B978-0-12-818561-2.00007-2.
2. Bouïs D. Endothelium In Vitro: A Review of Human Vascular Endothelial Cell Lines for Blood Vessel-Related Research // Angiogenesis. 2001. Vol. 4. P. 91–102. DOI 10.1023/A:1012259529167.
3. Weintraub N. L., Jones W. K., Manka D. Understanding Radiation-Induced Vascular Disease // J Am Coll Cardiol. 2010. Vol. 55, Is. 12. P. 1237–1239.
4. Bostrom M. A., Kalm M., Eriksson Y. et al. Role for Endothelial Cells in Radiation-Induced Inflammation // Int J Radiat Biol. 2018. Vol. 94. P. 259–271.
5. Folkes L. K., O'Neill P. Modification of DNA Damage Mechanisms by Nitric Oxide during Ionizing Radiation // Free Radic Biol Med. 2013. Vol. 58. P. 14–25.
6. Venkatesulu B., Mahadevan L., Aliru M. Radiation-Induced Endothelial Vascular Injury: A Review of Possible Mechanisms // JACC Basic Trans Science. 2018. Vol. 3, Is. 4. P. 563–572. DOI 10.1016/j.jacbts.2018.01.014.

REFERENCES

1. Bouten R. M., Young E. F., Selwyn R. et al. Chapter Two – Effects of Radiation on Endothelial Barrier and Vascular Integrity // Tissue Barriers in Disease, Injury and Regeneration. 2021. P. 43–94. DOI 10.1016/B978-0-12-818561-2.00007-2.
2. Bouïs D. Endothelium In Vitro: A Review of Human Vascular Endothelial Cell Lines for Blood Vessel-Related Research // Angiogenesis. 2001. Vol. 4. P. 91–102. DOI 10.1023/A:1012259529167.
3. Weintraub N. L., Jones W. K., Manka D. Understanding Radiation-Induced Vascular Disease // J Am Coll Cardiol. 2010. Vol. 55, Is. 12. P. 1237–1239.
4. Bostrom M. A., Kalm M., Eriksson Y. et al. Role for Endothelial Cells in Radiation-Induced Inflammation // Int J Radiat Biol. 2018. Vol. 94. P. 259–271.
5. Folkes L. K., O'Neill P. Modification of DNA Damage Mechanisms by Nitric Oxide during Ionizing Radiation // Free Radic Biol Med. 2013. Vol. 58. P. 14–25.
6. Venkatesulu B., Mahadevan L., Aliru M. Radiation-Induced Endothelial Vascular Injury: A Review of Possible Mechanisms // JACC Basic Trans Science. 2018. Vol. 3, Is. 4. P. 563–572. DOI 10.1016/j.jacbts.2018.01.014.

7. Vestweber D. Molecular Mechanisms that Control Endothelial Cell Contacts // J Pathol. 2000. Vol. 190, Is. 3. P. 281–291.
8. Sun L., Chen L., Bai L. et al. Reactive Oxygen Species Mediates 50-Hz Magnetic Field-Induced EGF Receptor Clustering via Acid Sphingomyelinase Activation // Int J Radiat Biol. 2018. Vol. 94, Is. 7. P. 678–684. DOI 10.1080/09553002.2018.1466208.
9. Ferreira F. U., Eduardo Botelho Souza L., Hassibe Thomé C. et al. Endothelial Cells Tissue-Specific Origins Affects Their Responsiveness to TGF-B2 during Endothelial-to-Mesenchymal Transition // Int J Mol Sci. 2019. Vol. 20, Is. 3. P. 458.
10. Ortiz de Choudens S., Sparapani R., Narayanan J. et al. Lisinopril Mitigates Radiation-Induced Mitochondrial Defects in Rat Heart and Blood Cells // Front Oncol. 2022. Vol. 12. P. 828177. DOI 10.3389/fonc.2022.828177.
11. Darby S. C., Ewertz M., Hall P. Ischemic Heart Disease after Breast Cancer Radiotherapy // N Engl J Med. 2013. Vol. 368. P. 2523–2527.
12. Panganiban R. A. M., Mungunsukh O., Day R. M. X-Irradiation Induces ER Stress, Apoptosis, and Senescence in Pulmonary Artery Endothelial Cells // Int J Radiat Biol. 2013. Vol. 89, Is. 8. P. 656–667.
13. Baluna R. G., Eng T. Y., Thomas C. R. Adhesion Molecules in Radiotherapy // Radiat Res. 2006. Vol. 166. P. 819–831.
14. Lafargue A., Degorre C., Corre I. et al. Ionizing Radiation Induces Long-Term Senescence in Endothelial Cells through Mitochondrial Respiratory Complex II Dysfunction and Superoxide Generation // Free Radic Biol Med. 2017. Vol. 108. P. 750–759. DOI 10.1016/j.freeradbiomed.2017.04.019.
15. Sandoo A., Veldhuijzen van Zanten J. J. C. S., Metsios G. S., Carroll D., Kitas G. D. The Endothelium and Its Role in Regulating Vascular Tone // Open Cardiovasc Med. 2010. Vol. 4. P. 302–312.
16. Kim I., Moon S.-O., Kim S. H. et al. Vascular Endothelial Growth Factor Expression of Intercellular Adhesion Molecule 1 (ICAM-1), Vascular Cell Adhesion Molecule 1 (VCAM-1), and E-Selectin through Nuclear Factor-Kappa B Activation in Endothelial Cells // J Biol Chem. 2001. Vol. 276, Is. 10. P. 7614–7620.
17. Paris F. Endothelial Apoptosis as the Primary Lesion Initiating Intestinal Radiation Damage in Mice // Science. 2001. Vol. 293, Is. 5528. P. 293–297.
18. Li Y.-Q., Chen P., Haimovitz-Friedman A., Reilly R. M., Wong C. S. Endothelial Apoptosis Initiates Acute Blood-Brain Barrier Disruption after Ionizing Radiation // Cancer Res. 2003. Vol. 63, Is. 18. P. 5950–5956.
19. Krigsfeld G. S., Kennedy A. R. Is Disseminated Intravascular Coagulation the Major Cause of Mortality from Radiation at Relatively Low Whole Body Doses? // Radiat Res. 2013. Vol. 180, Is. 3. P. 231–234.
20. Pilones K. A., Formenti S. C., Demaria S. Abstract 1416: Peritumoral IL-15 Potentiates Radiation-Induced Anti-Tumor Immunity // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2016. Vol. 76, Is. 14. P. 1416.
21. Wang Y., Boerma M., Zhou D. Ionizing Radiation-Induced Endothelial Cell Senescence and Cardiovascular Diseases // Radiat Res. 2016. Vol. 186, Is. 2. P. 153–161. DOI 10.1667/RR14445.1.
22. Nguyen H. Q., To N. H., Zadigue P. et al. Ionizing Radiation-Induced Cellular Senescence Promotes Tissue Fibrosis after Radiotherapy. A Review // Crit Rev Oncol Hematol. 2018. Vol. 129. P. 13–26. DOI 10.1016/j.critrevonc.2018.06.012.
23. Baselet B., Sonveaux P., Baatout S., Aerts A. Pathological Effects of Ionizing Radiation: Endothelial Activation and Dysfunction // Cell Mol Life Sci. 2019. Vol. 76, Is. 4. P. 699–728. DOI 10.1007/s00018-018-2956-z.
24. Terwoord J. D., Beyer A. M., Gutterman D. D. Endothelial Dysfunction as a Complication of Anti-Cancer Therapy // Pharmacol Ther. 2022. Vol. 237. P. 108116. DOI 10.1016/j.pharmthera.2022.108116.
25. Bloom S. I., Islam M. T., Lesniewski L. A., Donato A. J. Mechanisms and Consequences of Endothelial Cell Senescence // Nat Rev Cardiol. 2022. DOI 10.1038/s41569-022-00739-0.
26. Ding Y.-N., Wang H.-Y., Chen H.-Z., Liu D.-P. Targeting Senescent Cells for Vascular Aging and Related Diseases // J Mol Cell Cardiol. 2022. Vol. 162. P 43–52. DOI 10.1016/j.yjmcc.2021.08.009.
27. Tapio S. Ionizing Radiation Effects on Cells, Organelles and Tissues on Proteome Level // Adv Exp Med Biol. 2013. Vol. 990. P. 37–48. DOI 10.1007/978-94-007-5896-4_2.
28. Nagane M., Yasui H., Kuppusamy P., Yamashita T., Inanami O. DNA Damage Response in Vascular Endothelial Senescence: Implication

7. Vestweber D. Molecular Mechanisms that Control Endothelial Cell Contacts // J Pathol. 2000. Vol. 190, Is. 3. P. 281–291.
8. Sun L., Chen L., Bai L. et al. Reactive Oxygen Species Mediates 50-Hz Magnetic Field-Induced EGF Receptor Clustering via Acid Sphingomyelinase Activation // Int J Radiat Biol. 2018. Vol. 94, Is. 7. P. 678–684. DOI 10.1080/09553002.2018.1466208.
9. Ferreira F. U., Eduardo Botelho Souza L., Hassibe Thomé C. et al. Endothelial Cells Tissue-Specific Origins Affects Their Responsiveness to TGF-B2 during Endothelial-to-Mesenchymal Transition // Int J Mol Sci. 2019. Vol. 20, Is. 3. P. 458.
10. Ortiz de Choudens S., Sparapani R., Narayanan J. et al. Lisinopril Mitigates Radiation-Induced Mitochondrial Defects in Rat Heart and Blood Cells // Front Oncol. 2022. Vol. 12. P. 828177. DOI 10.3389/fonc.2022.828177.
11. Darby S. C., Ewertz M., Hall P. Ischemic Heart Disease after Breast Cancer Radiotherapy // N Engl J Med. 2013. Vol. 368. P. 2523–2527.
12. Panganiban R. A. M., Mungunsukh O., Day R. M. X-Irradiation Induces ER Stress, Apoptosis, and Senescence in Pulmonary Artery Endothelial Cells // Int J Radiat Biol. 2013. Vol. 89, Is. 8. P. 656–667.
13. Baluna R. G., Eng T. Y., Thomas C. R. Adhesion Molecules in Radiotherapy // Radiat Res. 2006. Vol. 166. P. 819–831.
14. Lafargue A., Degorre C., Corre I. et al. Ionizing Radiation Induces Long-Term Senescence in Endothelial Cells through Mitochondrial Respiratory Complex II Dysfunction and Superoxide Generation // Free Radic Biol Med. 2017. Vol. 108. P. 750–759. DOI 10.1016/j.freeradbiomed.2017.04.019.
15. Sandoo A., Veldhuijzen van Zanten J. J. C. S., Metsios G. S. Carroll D., Kitas G. D. The Endothelium and Its Role in Regulating Vascular Tone // Open Cardiovasc Med. 2010. Vol. 4. P. 302–312.
16. Kim I., Moon S.-O., Kim S. H. et al. Vascular Endothelial Growth Factor Expression of Intercellular Adhesion Molecule 1 (ICAM-1), Vascular Cell Adhesion Molecule 1 (VCAM-1), and E-Selectin through Nuclear Factor-Kappa B Activation in Endothelial Cells // J Biol Chem. 2001. Vol. 276, Is. 10. P. 7614–7620.
17. Paris F. Endothelial Apoptosis as the Primary Lesion Initiating Intestinal Radiation Damage in Mice // Science. 2001. Vol. 293, Is. 5528. P. 293–297.
18. Li Y.-Q., Chen P., Haimovitz-Friedman A., Reilly R. M., Wong C. S. Endothelial Apoptosis Initiates Acute Blood-Brain Barrier Disruption after Ionizing Radiation // Cancer Res. 2003. Vol. 63, Is. 18. P. 5950–5956.
19. Krigsfeld G. S., Kennedy A. R. Is Disseminated Intravascular Coagulation the Major Cause of Mortality from Radiation at Relatively Low Whole Body Doses? // Radiat Res. 2013. Vol. 180, Is. 3. P. 231–234.
20. Pilones K. A., Formenti S. C., Demaria S. Abstract 1416: Peritumoral IL-15 Potentiates Radiation-Induced Anti-Tumor Immunity // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2016. Vol. 76, Is. 14. P. 1416.
21. Wang Y., Boerma M., Zhou D. Ionizing Radiation-Induced Endothelial Cell Senescence and Cardiovascular Diseases // Radiat Res. 2016. Vol. 186, Is. 2. P. 153–161. DOI 10.1667/RR14445.1.
22. Nguyen H. Q., To N. H., Zadigue P. et al. Ionizing Radiation-Induced Cellular Senescence Promotes Tissue Fibrosis after Radiotherapy. A Review // Crit Rev Oncol Hematol. 2018. Vol. 129. P. 13–26. DOI 10.1016/j.critrevonc.2018.06.012.
23. Baselet B., Sonveaux P., Baatout S., Aerts A. Pathological Effects of Ionizing Radiation: Endothelial Activation and Dysfunction // Cell Mol Life Sci. 2019. Vol. 76, Is. 4. P. 699–728. DOI 10.1007/s00018-018-2956-z.
24. Terwoord J. D., Beyer A. M., Gutterman D. D. Endothelial Dysfunction as a Complication of Anti-Cancer Therapy // Pharmacol Ther. 2022. Vol. 237. P. 108116. DOI 10.1016/j.pharmthera.2022.108116.
25. Bloom S. I., Islam M. T., Lesniewski L. A., Donato A. J. Mechanisms and Consequences of Endothelial Cell Senescence // Nat Rev Cardiol. 2022. DOI 10.1038/s41569-022-00739-0.
26. Ding Y.-N., Wang H.-Y., Chen H.-Z., Liu D.-P. Targeting Senescent Cells for Vascular Aging and Related Diseases // J Mol Cell Cardiol. 2022. Vol. 162. P 43–52. DOI 10.1016/j.yjmcc.2021.08.009.
27. Tapio S. Ionizing Radiation Effects on Cells, Organelles and Tissues on Proteome Level // Adv Exp Med Biol. 2013. Vol. 990. P. 37–48. DOI 10.1007/978-94-007-5896-4_2.
28. Nagane M., Yasui H., Kuppusamy P., Yamashita T., Inanami O. DNA Damage Response in Vascular Endothelial Senescence: Implication

for Radiation-Induced Cardiovascular Diseases // J Radiat Res. 2021. Vol. 62, Is. 4. P. 564–573. DOI 10.1093/jrr/rrab032.
29. Bautista-Niño P. K., Portilla-Fernandez E., Rubio-Beltrán E. et al. Local Endothelial DNA Repair Deficiency Causes Aging-Resembling Endothelial-Specific Dysfunction // Clin Sci. 2020. Vol. 134, Is. 7. P. 727–746. DOI 10.1042/CS20190124.
30. Wijerathne H., Langston J. C. Mechanisms of Radiation-Induced Endothelium Damage: Emerging Models and Technologies // Radiother Oncol. 2021. Vol. 158. P. 21–32. DOI 10.1016/j.radonc.2021.02.007.

for Radiation-Induced Cardiovascular Diseases // J Radiat Res. 2021. Vol. 62, Is. 4. P. 564–573. DOI 10.1093/jrr/rrab032.
29. Bautista-Niño P. K., Portilla-Fernandez E., Rubio-Beltrán E. et al. Local Endothelial DNA Repair Deficiency Causes Aging-Resembling Endothelial-Specific Dysfunction // Clin Sci. 2020. Vol. 134, Is. 7. P. 727–746. DOI 10.1042/CS20190124.
30. Wijerathne H., Langston J. C. Mechanisms of Radiation-Induced Endothelium Damage: Emerging Models and Technologies // Radiother Oncol. 2021. Vol. 158. P. 21–32. DOI 10.1016/j.radonc.2021.02.007.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ
И. С. Греков – ассистент, врач-патологоанатом.
Е. А. Селезнёв – врач-кардиолог, врач-рентгенолог.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS
I. S. Grekov – Assistant Professor, Pathologist.
E. A. Seleznev – Cardiologist, Radiologist.

Научная статья
УДК 612.824.4 + 616-092.6:612.017.2
doi: 10.34822/2304-9448-2022-4-54-60

ПОЛИМОРФНЫЕ ВАРИАНТЫ ГЕНА BDNF (RS6265) И ИХ АССОЦИАЦИЯ С ВЫРАЖЕННОСТЬЮ КОГНИТИВНЫХ ДИСФУНКЦИЙ У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ

Алексей Викторович Лемещенко[1]✉, Никита Николаевич Бурлов[2], Олеся Евгеньевна Гурская[3], Ирина Михайловна Спивак[4], Андрей Николаевич Жекалов[5]

[1, 2, 3, 4, 5]Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия
[1]lav_1981@mail.ru✉, https://orcid.org/0000-0001-6786-2332
[2]dikefsound@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-3407-4406
[3]gurskaya_olesya@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-6804-4670
[4]irina_spivak@hotmail.com, https://orcid.org/0000-0003-1351-8696
[5]jann1960@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-4821-7340

Аннотация. Цель – оценить ассоциацию полиморфных вариантов гена BDNF (rs6265) с выраженностью когнитивных дисфункций у военнослужащих в условиях полярной гипоксии. **Материалы и методы.** Средний возраст из 295 обследованных военнослужащих в трех группах составил 34 года, из них: 100 военнослужащих в Арктическом поясе, 100 – в среднем поясе, 95 – в условиях среднегорья субтропического пояса. Обследование включало осмотр, сбор и детализацию жалоб, сбор общего анамнеза, оценку субъективных характеристик сна. Анализ результатов генотипирования гена BDNF (rs6265) предусматривал распределение на 3 типа: аллель1, гетерозигота, аллель2. Статистический анализ данных проводили с использованием IBM SPSS Statistics, версия 26. По критерию Шапиро – Уилка проверяли на нормальность распределения количественных показателей, а значимость различий, имеющих нормальное распределение количественных показателей более чем у двух групп, определяли с помощью однофакторного дисперсионного анализа и теста Краскела – Уоллиса для переменных, распределение которых отличалось от нормального. **Результаты.** Выявлены статистические значимые различия в распределении случаев генотипов гена BDNF (rs6265): из 295 военнослужащих, проходящих службу в различных климатогеографических поясах (A/A – 5,76 %, G/A – 29,49 %, G/G – 64,75 %), и из 100 военнослужащих, проходящих военную службу в условиях арктического пояса (A/A – 52,9 %, G/A – 43,7 %, G/G – 27,7 %). Из всех изученных генотипов гена BDNF (rs6265) генотип G/G является благоприятным и ассоциирован с наименьшим снижением когнитивных дисфункций и наибольшим стажем службы у военнослужащих в условиях арктического пояса.

Ключевые слова: Арктика, BDNF, rs6265, полярная гипоксия, умственная работоспособность, когнитивные дисфункции

Финансирование: исследование было проведено при поддержке РФФИ, грант № 20-013-00121а.

Шифр специальности: 3.3.3. Патологическая физиология.

Для цитирования: Лемещенко А. В., Бурлов Н. Н., Гурская О. Е., Спивак И. М., Жекалов А. Н. Полиморфные варианты гена BDNF (rs6265) и их ассоциация с выраженностью когнитивных дисфункций у военнослужащих // Вестник СурГУ. Медицина. 2022. № 4 (54). С. 54–60. DOI 10.34822/2304-9448-2022-4-54-60.

ВВЕДЕНИЕ

Взаимосвязь проявлений когнитивных расстройств и нарушений в области профессиональной деятельности представляет собой одну из наиболее актуальных проблем современной военной медицины. Особую значимость разработка данной проблемы приобрела в связи с расширением географии дислокации и, соответственно, условий военно-профессиональной деятельности при сохранении требований к военно-профессиональным качествам контингентов. Длительный недостаток солнечного света в условиях Арктики вызывает снижение резервной способности к регуляции гомеостаза и приводит к развитию десинхронозов. Клинически это проявляется в снижении умственной работоспособности [1] и в виде различных синдромов десинхроноза [2]. В основе классификации когнитивных расстройств лежит их выраженность: легкая, умеренная и тяжелая [3]. Однако выделяют еще более раннюю, чем легкие когнитивные расстройства, стадию когнитивной дисфункции, описываемую в литературе как субъективные когнитивные нарушения и верифицируемую при наличии жалоб когнитивного характера на утомляемость при выполнении умственной работы [4].

Нейротрофический фактор мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) Val66Met полиморфизм (rs6265) – один из наиболее изученных однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), регулирующий дендритный и аксональный рост в процессе развития и поддержания зрелой нервной системы и влияющий на функционирование мозга и нейродегенеративные процессы у здоровых людей с помощью рецепторов TrkB и p75NTR. BDNF все чаще признается в качестве сложного датчика окружающей среды и главного координатора физиологии всего организма [5]. Путем активации вышеуказанных рецепторов происходит развитие и рост нейронов, процесса обучения и памяти, апоптоза, нейрогенеза и нейрорегенерации [6]. В контексте персонализированной медицины все чаще обсуждается важная роль экспрессии BDNF в механизмах нейродегенерации [7].

Цель – оценить ассоциацию полиморфных вариантов гена BDNF (rs6265) с выраженностью когнитивных дисфункций у военнослужащих в условиях полярной гипоксии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 295 военнослужащих, признанных годными к военной службе по военно-учетной специальности, проходящих службу по контракту в различных климатогеографических условиях. Средний возраст обследованных ≈34 года. Военнослужащие, проходящие службу в разных климатических поясах, распределены в 3 группы: 1-я – 100 человек, в арктическом поясе, 2-я – 100 человек, в среднем поясе, 3-я – 95 человек, в условиях среднегорья субтропического пояса. Межгрупповых различий по возрасту не выявлено. Военнослужащие были проинформированы об участии в исследовании и дали на него согласие.

Обследование включало осмотр, сбор и детализация жалоб, сбор общего анамнеза, военнослужащие заполняли анкету балльной оценки субъектив-

Original article

POLYMORPHIC VARIANTS OF THE BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR GENE (RS6265) AND THEIR ASSOCIATION WITH THE SEVERITY OF COGNITIVE DYSFUNCTION IN MILITARY PERSONNEL

Aleksey V. Lemeshchenko[1]✉, Nikita N. Burlov[2], Olesya E. Gurskaya[3], Irina M. Spivak[4], Andrey N. Zhekalov[5]

[1, 2, 3, 4, 5]Military Medical Academy named after S. M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

[1]lav_1981@mail.ru✉, https://orcid.org/0000-0001-6786-2332

[2]dikefsound@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-3407-4406

[3]gurskaya_olesya@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-6804-4670

[4]irina_spivak@hotmail.com, https://orcid.org/0000-0003-1351-8696

[5]jann1960@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-4821-7340

Abstract. The study aims to evaluate the association of polymorphic variants of the brain-derived neurotrophic factor gene (rs6265) with the severity of cognitive dysfunction in military personnel with hypoxia. **Materials and methods.** 295 male military personnel (100 men serving in the Arctic belt, 100 men – in the Middle belt, and 95 men – in the subtropical belt's middle mountains), with an average age of 34, were examined. They underwent general checkup, gathering and detailing of complaints, recording of anamnesis, assessment of personal sleep characteristics. The results of the genotyping analysis of brain-derived neurotrophic factor (rs6265) were divided into three types as follows: allele1, heterozygote, and allele2. The statistical analysis of data was conducted using IBM SPSS Statistics 26. The distribution normality of quantitative indicators was assessed with Shapiro–Wilk test. The significance of differences in quantitative indicators that have normal distribution in more than two groups was assessed with the analysis of variance and Kraskal–Wallis, which is used for variables with abnormal distribution. **Results.** In the course of the study, statistically significant differences in the distribution of genotypes of the brain-derived neurotrophic factor gene (rs6265) were registered in 295 men serving in various climatic and geographic zones (A/A – 5.76 %, G/A – 29.49 %, G/G – 64.75 %) and 100 men serving in the Arctic belt (A/A – 52.9 %, G/A – 43.7 %, G/G – 27.7 %). The study shows that the G/G gene is the most protective of the brain-derived neurotrophic factor gene (rs6265) genotypes studied and provides less cognitive dysfunction and more possibilities for long-lasting military service in the Arctic conditions.

Keywords: Arctic, BDNF, rs6265, polar hypoxia, mental performance, cognitive dysfunction

Funding: the study was supported by the Russian Foundation for Basic Research, grant No. 20-013-00121a.

Code: 3.3.3. Pathophysiology.

For citation: Lemeshchenko A. V., Burlov N. N., Gurskaya O. E., Spivak I. M., Zhekalov A. N. Polymorphic Variants of the Brain-Derived Neurotrophic Factor Gene (rs6265) and Their Association with the Severity of Cognitive Dysfunction in Military Personnel // Vestnik SurGU. Medicina. 2022. No. 4 (54). P. 54–60. DOI 10.34822/2304-9448-2022-4-54-60.

ных характеристик сна. Венозную кровь для выявления полиморфизма rs6265 гена BDNF брали натощак в пробирки с антикоагулянтом этилендиаминтетрауксусной кислоты. Экстракцию нуклеиновых кислот из цельной крови выполняли набором «Биолабмикс» для выделения геномной ДНК из клеток, тканей и крови. Для определения полиморфизмов методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени использовали набор реагентов «Синтол». Анализ результатов генотипирования предусматривал распределение на 3 типа: аллель1, гетерозигота, аллель2. Генотипирование образцов геномной ДНК исследуемых образцов проводилось в режиме реального времени на амплификаторе (RT-PCR) «ДТпрайм» (ДНК-Технология) [8].

Статистическую обработку проводили на ПК MacOS в программе Microsoft Excel 2019, статистический анализ данных – в системе IBM SPSS Statistics, версия 26. Проверку на нормальность распределения количественных показателей проводили по критерию Шапиро – Уилка. Значимость различий, имеющих нормальное распределение количественных показателей более чем у 2 групп, определяли с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANalysis Of VAriance, ANOVA) для независимых выборок. Тест Краскела – Уоллиса (если групп было больше 2) использовался для переменных, распределение которых отличалось от нормального. На основе построения таблиц сопряженности наблюдаемых и ожидаемых частот с применением критерия χ^2 Пирсона проведена проверка гипотезы о происхождении групп, сформированных по качественному признаку, из одной и той же популяции.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По данным обзора литературы, в 2013 г. в случайной выборке жителей Москвы (204 человека – 100 мужчин и 104 женщины в возрасте от 18 до 57 лет) определены частоты трех полиморфных вариантов гена BDNF. Для полиморфного варианта гена BDNF (rs6265) получены следующие значения частот генотипов: AA – 0,020, AG – 0,490, GG – 0,490. В распределении частот генотипов выявлено отклонение от равновесия Харди – Вайнберга ($\chi^2 = 8,49$, $p = 0,004$), частота аллелей A/G (rs6265) составила для A – 0,265, для G – 0,735 [9]. В 2017 г. была определена частота встречаемости полиморфного варианта в гене BDNF в чешской популяции. Частота мутантного аллеля (A) составила 16,3 %, а для аллеля дикого типа (G) – 83,7 % [10].

В ходе проведенного исследования установлено, что из 295 обследуемых военнослужащих Военно-космических сил (ВКС) РФ генотип A/A гена BDNF (rs6265) составил всего 5,76 %, генотип G/A – 29,49 %, генотип G/G – 64,75 % (табл. 1).

Таблица 1

Распределение частот генотипов гена BDNF (rs6265) у военнослужащих ВКС, n (%)

Показатели G/G		Генотип BDNF			p-value
		G/G	G/A	A/A	
Климатический пояс	арктический	53 (27,7)	38 (43,7)	9 (52,9)	0,039
	средний	71 (37,2)	24 (27,6)	5 (29,4)	
	субтропический	67 (35,1)	25 (28,7)	3 (17,6)	

При разделении групп по географическим поясам выявлены статистические различия в частоте встречаемости генотипов гена BDNF. Генотип G/G преимущественно равномерно распределен у военнослужащих в среднем и субтропическом поясах. Генотипы G/A и A/A распределены с наибольшей частотой у военнослужащих в арктическом поясе. Обнаружены значимые различия – в арктическом поясе у военнослужащих редко встречается генотип G/G – всего в 27,7 % случаев, тогда как остальные равновероятны (рис. 1).

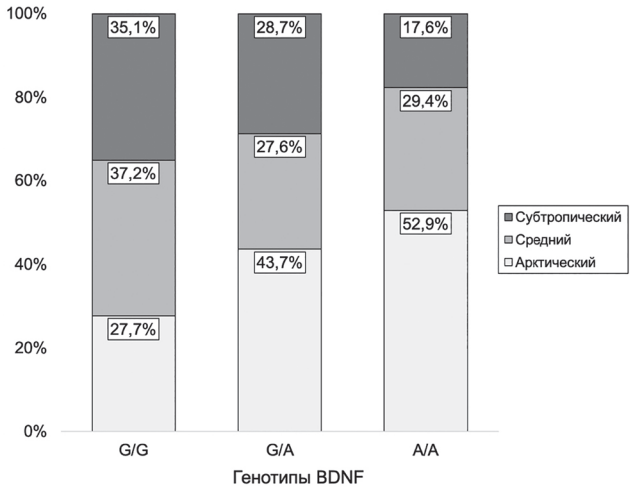


Рис. 1. Встречаемость полиморфных вариантов гена BDNF (rs6265) у военнослужащих, проходящих службу в различных климатогеографических поясах

В процессе обследования военнослужащие предъявляли жалобы на повышенную забывчивость и утомляемость при выполнении умственной работы, снижение концентрации внимания. В результате проведенного анализа установлено, что наибольшая ассоциация обнаружена между снижением умственной работоспособности и гетерозиготным генотипом G/A гена BDNF (rs6265). При попарном сравнении не выявлено различий между гомозиготными генотипами (табл. 2).

Из всех жалоб обследуемых снижение умственной работоспособности статистически значимо и больше всего преобладает у генотипа G/A – 8,0 % (рис. 2).

Учитывая, что в период полярного дня доминируют повышенная возбудимость центральной нервной системы, раздражительность и нарушение сна, проведен анализ ассоциации полиморфных вариантов гена BDNF (rs6265) с показателями субъективных характеристик сна у военнослужащих, проходящих службу в различных климатогеографических поясах (табл. 3).

Таблица 2

Ассоциация полиморфных вариантов гена BDNF (rs6265) с субъективными симптомами у военнослужащих, проходящих службу в различных климатогеографических поясах, n (%)

Показатель G/G		Генотипы BDNF (rs6265)			p-value
		G/G	G/A	A/A	
Наследственность	нет	167 (87,4)	79 (90,8)	16 (94,1)	0,55
	да	24 (12,6)	8 (09,2)	1 (05,9)	
Заболевание	нет	35 (49,3)	15 (62,5)	3 (60,0)	0,507
	да	36 (50,7)	9 (37,5)	2 (40,0)	
Жалобы	нет	160 (83,8)	71 (81,6)	13 (76,5)	0,709
	да	31 (16,2)	16 (18,4)	4 (23,5)	
Повышение артериального давления	нет	185 (96,9)	80 (92,0)	15 (88,2)	0,098
	да	6 (03,1)	7 (08,0)	2 (11,8)	
Головная боль	нет	187 (97,9)	86 (98,9)	17 (100,0)	0,729
	да	4 (02,1)	1 (01,1)	0 (00,0)	
Нарушение сна	нет	181 (94,8)	81 (93,1)	15 (88,2)	0,523
	да	10 (05,2)	6 (06,9)	2 (11,8)	
Одышка	нет	188 (98,4)	84 (96,6)	17 (100,0)	0,489
	да	3 (01,6)	3 (03,4)	0 (00,0)	
Снижение зрения	нет	190 (99,5)	87 (100,0)	17 (100,0)	0,761
	да	1 (00,5)	0 (00,0)	0 (00,0)	
Утомление	нет	189 (99,0)	86 (98,9)	17 (100,0)	0,909
	да	2 (01,0)	1 (01,1)	0 (00,0)	
Боли в пояснице и суставах	нет	181 (94,8)	83 (95,4)	17 (100,0)	0,621
	да	10 (05,2)	4 (04,6)	0 (00,0)	
Сонливость	нет	190 (99,5)	87 (100,0)	17 (100,0)	0,761
	да	1 (00,5)	0 (00,0)	0 (00,0)	
Головокружение	нет	190 (99,5)	87 (100,0)	17 (100,0)	0,761
	да	1 (00,5)	0 (00,0)	0 (00,0)	
Снижение физической работоспособности	нет	175 (91,6)	76 (87,4)	15 (88,2)	0,521
	да	16 (08,4)	11 (12,6)	2 (11,8)	
Снижение умственной работоспособности	нет	187 (97,9)	80 (92,0)	17 (100,0)	0,037
	да	4 (2,1)	7 (8,0)	0 (00,0)	

Примечание: выделены статистически значимые абсолютные значения и частоты встречаемости.

При оценке ассоциации полиморфных вариантов гена BDNF (rs6265) с показателями субъективных характеристик сна военнослужащих, проходящих службу в различных климатогеографических поясах, статистически значимых различий не выявлено. Можно отметить, что хорошее качество пробуждения, качество сна, редкие ночные пробуждения, средняя продолжительность сна, недолгое время засыпания обнаружены у генотипа G/G.

Выявленная ассоциация полиморфных вариантов гена BDNF (rs6265) с выраженностью когнитивных дисфункций у военнослужащих в условиях полярной гипоксии в современных условиях представляет, по нашему мнению, одну из наиболее актуальных проблем в современной военной медицине и может напрямую влиять на военно-профессиональные качества военнослужащих в их профессиональной деятельности.

Таблица 3

Ассоциация полиморфных вариантов гена BDNF (rs6265) с показателями субъективных характеристик сна у военнослужащих, проходящих службу в различных климатогеографических поясах, n (%)

Показатель G/G		Генотипы BDNF (rs6265)			p-value
		G/G	G/A	A/A	
Время засыпания	2 (долго)	5 (03,1)	4 (05,6)	0 (00,0)	0,493
	3 (средне)	37 (23,0)	22 (30,6)	5 (35,7)	
	4 (недолго)	90 (55,9)	33 (45,8)	6 (42,9)	
	5 (мгновенно)	26 (16,1)	13 (18,1)	3 (21,4)	
	10 (очень долго)	3 (01,9)	0 (00,0)	0 (00,0)	
Продолжительность сна	2 (короткий)	7 (04,3)	3 (04,1)	0 (00,0)	0 ,798
	3 (средний)	106 (65,8)	52 (71,2)	10 (71,4)	
	4 (долгий)	43 (26,7)	15 (20,5)	4 (28,6)	
	5 (очень долгий)	5 (03,1)	3 (04,1)	0 (00,0)	
Ночные пробуждения	1 (очень часто)	0 (00,0)	1 (01,4)	0 (00,0)	0,484
	2 (часто)	7 (04,4)	4 (05,5)	1 (07,1)	
	3 (не часто)	16 (10,1)	11 (15,1)	4 (28,6)	
	4 (редко)	85 (53,5)	33 (45,2)	5 (35,7)	
	5 (нет)	51 (32,1)	24 (32,9)	4 (28,6)	
Сновидения	2 (множественные)	5 (03,2)	2 (02,8)	2 (14,3)	0,124
	3 (умеренно)	58 (36,7)	32 (44,4)	7 (50,0)	
	4 (временами)	81 (51,3)	34 (47,2)	4 (28,6)	
	5 (нет)	14 (08,9)	4 (05,6)	1 (07,1)	
Качество сна	2 (плохо)	3 (01,9)	2 (02,7)	1 (07,1)	0,200
	3 (хорошо)	29 (18,0)	20 (27,4)	4 (28,6)	
	4 (средне)	76 (47,2)	32 (43,8)	5 (35,7)	
	5 (отлично)	53 (32,9)	19 (26,0)	4 (28,6)	
Качество пробуждения	1 (очень плохо)	0 (00,0)	2 (02,7)	0 (00,0)	0,091
	2 (плохо)	6 (03,8)	2 (02,7)	0 (00,0)	
	3 (средне)	31 (19,4)	21 (28,8)	6 (42,9)	
	4 (хорошо)	73 (45,6)	32 (43,8)	5 (35,7)	
	5 (отлично)	50 (31,3)	16 (21,9)	3 (21,4)	

В связи с этим был проведен анализ ассоциации генотипа G/A гена BDNF (rs6265) у военнослужащих с установленным снижением умственной работоспособности и стажем военной службы (рис. 3).

Обследуемые с генотипом A/A гена BDNF (rs6265) в сравнение со стажем службы не включены вследствие их незначительного количества в обследуемой популяции (5,76 %). Выявлена незначимая тенденция меньшего стажа службы у военнослужащих с генотипом G/A, чем у других генотипов: до 5 лет – 14 (16,9 %), от 5 до 10 лет – 33 (39,8 %), более 10 лет – 36 (43,4 %).

Самыми устойчивыми из всех военнослужащих со стажем службы более 10 лет установлена у генотипа G/G – 49,7 % (табл. 4).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У 295 обследованных военнослужащих ВКС выявлены статистические значимые различия в распределении генотипов гена BDNF (rs6265): генотип A/A гена идентифицируется у 17 (5,76 %), генотип G/A – у 87 (29,49 %), генотип G/G является наиболее часто встречаемым – у 191 (64,75 %) военнослужащего.

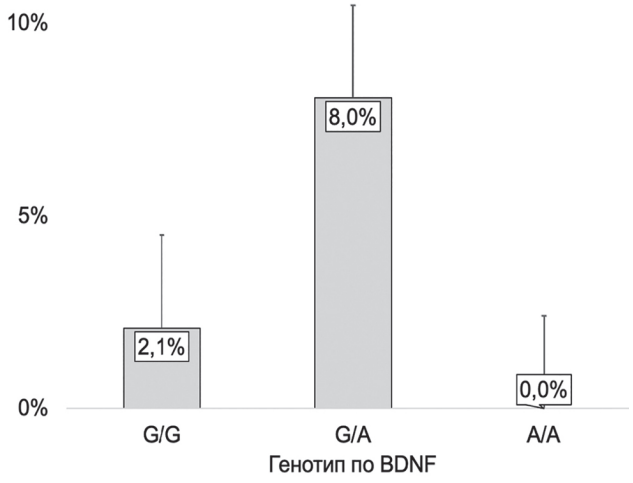


Рис. 2. Снижение умственной работоспособности по генотипам гена BDNF (rs6265)

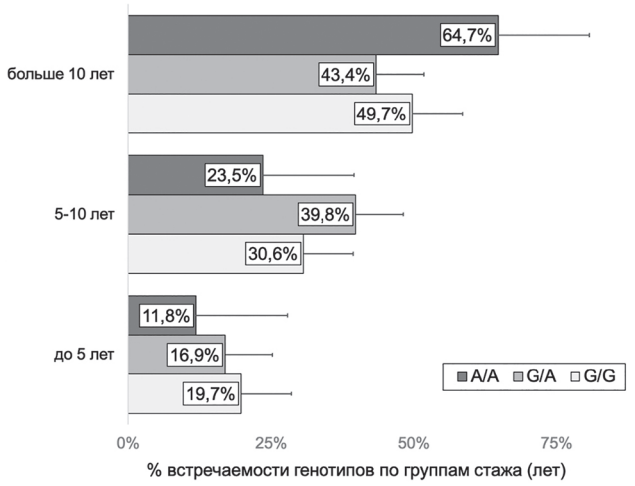


Рис. 3. Встречаемость полиморфных вариантов гена BDNF (rs6265) у военнослужащих различных климатогеографических поясов в зависимости от стажа военной службы

Таблица 4

Встречаемость полиморфных вариантов гена BDNF (rs6265) у военнослужащих различных климатогеографических поясов в зависимости от стажа и места прохождения службы, n (%)

Показатели G/G		Встречаемость генотипа BDNF			p-value
		G/G	G/A	A/A	
Климатический пояс	арктический	53 (27,7)	38 (43,7)	9 (52,9)	0,039
	средний	71 (37,2)	24 (27,6)	5 (29,4)	
	субтропический	67 (35,1)	25 (28,7)	3 (17,6)	
Возраст, среднее ± СО		33,4 ± 7,6	34,1 ± 7,1	34,6 ± 7,9	0,669
Место рождения совпадает с местом службы	Нет (сменил регион)	88 (46,8)	45 (53,6)	7 (41,2)	0,486
	Да (не менял регион)	100 (53,2)	39 (46,4)	10 (58,8)	
Стаж, среднее ± СО		11,9 ± 7,6	11,3 ± 7,2	15,1 ± 12,1	0,491
Стаж по группам	до 5 лет	36 (19,7)	14 (16,9)	2 (11,8)	0,365
	5–10 лет	56 (30,6)	33 (39,8)	4 (23,5)	
	больше 10 лет	91 (49,7)	36 (43,4)	11 (64,7)	
Стаж на нынешнем месте службы, среднее ± СО		6,8 ± 5,3	7,4 ± 5,4	7,2 ± 4,4	0,651

Примечание: выделены статистически значимые абсолютные значения и частоты встречаемости.

У военнослужащих ВКС, проходящих военную службу в условиях арктического пояса, обнаружены статистические значимые различия в распределении генотипов гена BDNF (rs6265): из 100 обследуемых генотип A/A гена является доминирующим – у 9 (52,9 %), генотип G/A – у 38 (43,7 %), генотип G/G – у 53 (27,7 %).

Из всех изученных генотипов гена BDNF (rs6265) генотип G/G ассоциирован с наименьшим снижением когнитивных дисфункций и наибольшим стажем службы у военнослужащих в условиях арктического пояса.

Ассоциацию между снижением умственной работоспособности военнослужащих, проходящих службу в арктическом поясе, с генотипом G/A гена BDNF (rs6265) можно рассматривать как ранний диагностический генетический маркер предрасположенности развития когнитивных дисфункций в условиях полярной гипоксии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Панин Л. Е. Фундаментальные проблемы приполярной и арктической медицины // Бюл. Сиб. отд. Рос. акад. мед. наук. 2013. Т. 33, № 6. С. 5–10.
2. Костенко Е. В., Маневич Т. М., Разумов Н. А. Десинхроноз как один из важнейших факторов возникновения и развития цереброваскулярных заболеваний // Лечеб. дело. 2013. № 2. С. 104–116.
3. Яхно Н. Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике // Неврол. журн. 2006. Т. 11, № S1. С. 4–12.
4. Ковальчук В. В. Когнитивная дисфункция. Современный взгляд на этиопатогенез, диагностику и терапию // Эффектив. фармакотерапия. 2020. Т. 16, № 31. С. 40–52.
5. Gonzalez A., Moya Alvarado G., Gonzalez Billault C., Bronfman F. Cellular and Molecular Mechanisms Regulating Neuronal Growth by Brain-Derived Neurotrophic Factor // Cytoskeleton. 2016. Vol. 73, No. 10. P. 612–628.
6. Małczyńska P., Piotrowicz Z., Drabarek D., Langfort J., Chalimoniuk M. The Role of the Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in Neurodegenerative Processes and in the Neuroregeneration Mechanisms Induced by Increased Physical Activity // Postepi Biochem. 2019. Vol. 65, No. 1. P. 2–8.
7. Szarowicz C. A., Steece-Collier K., Caulfield M. E. New Frontiers in Neurodegeneration and Regeneration Associated with Brain-Derived Neurotrophic Factor and the rs6265 Single Nucleotide Polymorphism // Int J Mol Sci. 2022. Vol. 23, Is. 14. P. 8011.
8. Спивак И. М., Жекалов А. Н, Глушаков Р. И. и др. Генетические корреляты креативности в экстремальных условиях Арктической зоны Российской Федерации: пилотное исследование // Обзоры по клинич. фармакологии и лекарствен. терапии. 2021. Т. 19, № 4. С. 431–442.
9. Кокаева З. Г., Кочеткова Т. О., Афончикова Е. В. Исследование полиморфизма гена нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) у жителей Москвы // Генетика. 2013. Т. 49, № 12. С. 1432.
10. Hilsherova S., Resner P. Single Nucleotide Polymorphism p.Val66Met in the BDNF Gene in the Czech Population // Czech Slov Neurol N. 2017. Vol. 80/113, Is. 5. P. 597–600.

REFERENCES

1. Panin L. E. Fundamental Problems of the Circumpolar and the Arctic Medicine // The Bulletin of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences. 2013. Vol. 33, No. 6. P. 5–10. (In Russian).
2. Kostenko E. V., Manevich T. M., Razumov N. A. Desynchronosis as One of the Most Important Factors of Cerebrovascular Disease // Lecheb. delo. 2013. No. 2. P. 104–116. (In Russian).
3. Yakhno N. N. Cognitive Impairment in Neurological Clinical Practice // The Neurological Journal. 2006. Vol. 11, No. S1. P. 4–12. (In Russian).
4. Kovalchuk V. V. Cognitive Dysfunction. A Modern View on Etiology, Pathogenesis, Diagnostics and Therapy // Effective Pharmacotherapy. 2020. Vol. 16, No. 31. P. 40–52. (In Russian).
5. Gonzalez A., Moya Alvarado G., Gonzalez Billault C., Bronfman F. Cellular and Molecular Mechanisms Regulating Neuronal Growth by Brain-Derived Neurotrophic Factor // Cytoskeleton. 2016. Vol. 73, No. 10. P. 612–628.
6. Małczyńska P., Piotrowicz Z., Drabarek D., Langfort J., Chalimoniuk M. The Role of the Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in Neurodegenerative Processes and in the Neuroregeneration Mechanisms Induced by Increased Physical Activity // Postepi Biochem. 2019. Vol. 65, No. 1. P. 2–8. (In Polish).
7. Szarowicz C. A., Steece-Collier K., Caulfield M. E. New Frontiers in Neurodegeneration and Regeneration Associated with Brain-Derived Neurotrophic Factor and the rs6265 Single Nucleotide Polymorphism // Int J Mol Sci. 2022. Vol. 23, Is. 14. P. 8011.
8. Spivak I. M., Zhekalov A. N., Glushakov R. I. et al. Genetic Correlates of Creativity in Military Personnel under Extreme Conditions of the Arctic Zone of The Russian Federation: A Pilot Study // Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy. 2021. Vol. 19, No. 4. P. 431–442. (In Russian).
9. Kokaeva Z. G., Kochetkova T. O., Afonchikova E. V. Brain-Derived Neurotrophic Factor Gene (BDNF) Polymorphism among Moscow Citizens // Genetika. 2013. Vol. 49, No. 12. P. 1432. (In Russian).
10. Hilsherova S., Resner P. Single Nucleotide Polymorphism p.Val66Met in the BDNF Gene in the Czech Population // Czech Slov Neurol N. 2017. Vol. 80/113, Is. 5. P. 597–600.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

А. В. Лемещенко – кандидат медицинских наук, докторант.
Н. Н. Бурлов – ординатор.
О. Е. Гурская – доктор медицинских наук, профессор.
И. М. Спивак – кандидат биологических наук, доцент, старший научный сотрудник.
А. Н. Жекалов – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

A. V. Lemeshchenko – Candidate of Sciences (Medicine), Doctoral Candidate.
N. N. Burlov – Medical Resident.
O. E. Gurskaya – Doctor of Sciences (Medicine), Professor.
I. M. Spivak – Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor, Senior Researcher.
A. N. Zhekalov – Doctor of Sciences (Medicine), Senior Researcher.

Научная статья
УДК 617.51-001:612.76
doi: 10.34822/2304-9448-2022-4-61-68

ИНФОРМАТИВНОСТЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ КОННЕКТИВНОСТИ СОСТОЯНИЯ ПОКОЯ ДЛЯ ОЦЕНКИ ДВИГАТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ПОСЛЕ ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

Марина Викторовна Штерн[1], Владимир Терентьевич Долгих[2]✉, Артем Николаевич Кузовлев[3], Елена Васильевна Шарова[4]

[1, 2, 3, 4]Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Москва, Россия
[1, 4]Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук, Москва, Россия
[1]mstern@fnkcrr.ru, https://orcid.org/0000-0002-1345-5237
[2]prof_dolgih@mail.ru✉, https://orcid.org/0000-0001-9034-4912
[3]artem_kuzovlev@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-5930-0118
[4]esharova@nsi.ru, https://orcid.org/0000-0003-4994-4187

Аннотация. Цель – проанализировать особенности структуры функциональной коннективности двигательной системы по данным функциональной магнитно-резонансной томографии у пациентов после черепно-мозговой травмы. **Материалы и методы.** В исследование включены 53 человека (40 пациентов, перенесших черепно-мозговую травму, и 13 человек – группа нормы). Проведено комплексное клиническое исследование, включавшее оценку неврологического статуса пациентов, функциональное магнитно-резонансное исследование с последующим анализом функциональной коннективности. Продолжительность записи пациента в положении лежа с закрытыми глазами в расслабленном состоянии составляла 10 минут 12 секунд. Для анализа коннективности между зонами интереса создавали «маски» с использованием пакета WFU Pick Atlas программы CONN, описывающие взаимодействие областей мозга и их зависимость от экспериментальных условий (покой или деятельность) и поведения. **Результаты.** Показано, что нейропластические перестройки у пациентов включают корковое и подкорковое звено двигательной функциональной системы. Показатели функциональной коннективности являются наиболее высокими в норме, при легком гемипарезе и прогредиентно уменьшаются по мере нарастания моторного дефицита. Особенности функциональной коннективности функциональной магнитно-резонансной томографии между симметричными областями подкорковой сети (скорлупа, бледный шар, хвостатое ядро) определяют регуляцию произвольного положения покоя. Установлено, что важнейшими факторами нейропластичности двигательной системы головного мозга у пациентов, перенесших тяжелую черепно-мозговую травму, являются качественные нелинейные изменения сетевых паттернов коннективности.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, двигательные нарушения, нейропластичность двигательной системы

Шифр специальности: 3.3.3 Патологическая физиология.

Для цитирования: Штерн М. В., Долгих В. Т., Кузовлев А. Н., Шарова Е. В. Информативность показателей функциональной коннективности состояния покоя для оценки двигательной функциональной системы после тяжелой черепно-мозговой травмы // Вестник СурГУ. Медицина. 2022. № 4 (54). С. 61–68. DOI 10.34822/2304-9448-2022-4-61-68.

ВВЕДЕНИЕ

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) является одной из особо значимых причин инвалидизации как в России [1], так и за рубежом [2–4] вне зависимости от пола и возраста, социального и экономического статуса [5–6]. Несмотря на успехи нейрореаниматологии и новые лечебные стратегии [7], негативные последствия ЧМТ остаются актуальной проблемой. У 75 % пациентов с диагнозом тяжелая ЧМТ выявляются различные функциональные нарушения, включая двигательные, и дефицитарная неврологическая симптоматика в виде нарушения движений (парезы конечностей), мышечного тонуса, координации, речи, дисфункции черепных нервов, изменений чувствительности, сухожильных и кожных рефлексов. Двигательный дефицит является одним из наиболее значимых и ведущих факторов инвалидизации организма [1]. Диагностика функционального состояния этой системы может уточнить патогенетические аспекты патологических процессов, происходящих в мозге человека, в том числе в рамках такого сложного процесса, как травматическая болезнь мозга. Таким образом, изучение функциональной двигательной системы является важным направлением как

для уточнения имеющихся данных о ее структуре, так и для выявления патофизиологических механизмов перестроек этой системы при двигательных нарушениях.

Цель – проанализировать особенности структуры функциональной коннективности двигательной системы по данным функциональной магнитно-резонансной томографии у пациентов после черепно-мозговой травмы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 53 человека: 40 пациентов в возрасте от 18 до 35 лет, перенесших ЧМТ, и 13 человека группы нормы в возрасте от 18 до 27 лет. Проведено комплексное клиническое и функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) исследование. Клиническая оценка включала в себя комплексный неврологический осмотр. Нарушение движений оценивали по пятибалльной шкале оценки мышечной силы, уровень сознания – по шкале комы Глазго (ШКГ) и шкале восстановления после комы CRS-R (Coma Recovery Scale – Revised). Деление на группы пациентов (с легким и тяжелым гемипарезом) осуществляли на основе выраженности двигательных нарушений. Всем пациентам была проведена структурная МРТ. У большинства пациентов (81 %) тяжелая ЧМТ была получена вследствие дорожно-транспортных происшествий. Характер повреждений статистически значимых повреждений подкорковых образований не выявил. Отмечалось повреждение коры лобных долей (90 % слева и 95 % справа), теменных долей (45 % слева и 60 % справа), височных долей (75 % слева и 67 % справа), затылочных долей (20 % слева и 25 % справа), подкорковых структур (25 % слева и 30 % справа). Повреждения отмечались: мозолистого тела – в 50 % случаев, ножек мозга справа – в 50 %, слева – в 10 %, моста – в 30 %, ствола – в 25 %, таламусов слева – в 5 %, справа не было, подкорково-базальных отделов – в 15 %, ДАП – в 55 % случаев. Статистически значимыми были повреждения лобных и теменных областей. МРТ выполняли на томографах «Magneton 42 SP» 3,0 ТЛ в режиме Т1 и Т2. Продолжительность записи фМРТ составляла 10 минут 12 сек в положении пациента лежа, расслабленно, с закрытыми глазами. Характеристики структурных изображений: TR = 8,8 мс, TE = 3,5 мс, толщина среза = 1 мм, FOV = 250 мм, матрица изображения 256 × 256, размер воксела 0,97 × 0,97 × 1,0 мм.

Original article

THE VALUE OF RESTING STATE FUNCTIONAL CONNECTIVITY INDICATORS IN ASSESSMENT OF MOTOR FUNCTIONAL SYSTEM AFTER SEVERE TRAUMATIC BRAIN INJURY

Marina V. Shtern[1], Vladimir T. Dolgikh[2]✉, Artem N. Kuzovlev[3], Elena V. Sharova[4]

[1, 2, 3, 4]Federal Scientific and Clinical Center of Resuscitation and Rehabilitation, Moscow, Russia

[1, 4]Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

[1]mstern@fnkcrr.ru, https://orcid.org/0000-0002-1345-5237

[2]prof_dolgih@ mail.ru✉, https://orcid.org/0000-0001-9034-4912

[3]artem_kuzovlev@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-5930-0118

[4]esharova@nsi.ru, https://orcid.org/0000-0003-4994-4187

Abstract. The study aims to analyze the features of the functional connectivity structure of the motor system in patients after traumatic brain injury according to functional magnetic resonance imaging. **Materials and methods.** The study included 53 people: 40 patients with traumatic brain injury and 13 healthy people. A comprehensive clinical study was carried out, including an assessment of the patients' neurological state and a functional magnetic resonance imaging study followed by an analysis of functional connectivity. At rest and with their eyes closed, patients underwent functional magnetic resonance imaging for 10 minutes and 12 seconds. Masks, which described the brain areas interactions, their dependence on the experimental conditions (at rest or active) and on behavior, were generated in CONN using the WFU Pick Atlas package to analyze the regions of interest connectivity. **Results.** The study shows that neuroplastic changes in patients include the cortical and subcortical parts of the motor functional system. The highest indicators of functional connectivity are found in the norm and mild hemiparesis. With an increase in the motor deficit, the indicators progressively decrease. The regulation of an arbitrary resting position is determined by functional connectivity of functional magnetic resonance imaging between symmetrical areas of the subcortical network (shell, globus pallidus, caudate nucleus). The study found that the most important factors in the neuroplasticity of the cerebral motor system in patients with severe traumatic brain injury are qualitative nonlinear changes in the network patterns of connectivity.

Keywords: traumatic brain injury, movement disorders, motor system neuroplasticity

Code: 3.3.3. Pathophysiology.

For citation: Shtern M. V., Dolgikh V. T., Kuzovlev A. N., Sharova E. V. The Value of Resting State Functional Connectivity Indicators in Assessment of Motor Functional System after Severe Traumatic Brain Injury // Vestnik SurGU. Medicine. 2022. No. 4 (54). P. 61–68. DOI 10.34822/2304-9448-2022-4-61-68.

Характеристики фМРТ: TR = 2 000 мс, TE = 30 мс, толщина среза = 3 мм, FOV = 250 мм, матрица изображения 128 × 128, размер воксела 1,95 × 1,95 × 3 мм. При каждом исследовании было получено по 300 наборов функциональных объемов. Общее число срезов в функциональной серии составляло 7000–12000. Соотношение сигнал/шум 1,0.

Статистическую обработку данных фМРТ (+BOLD-ответ) проводили по единому протоколу с помощью пакета SPM 12 в программной среде Matlab2019b. Предобработка данных включала корректировку слайсов по времени, оценку двигательных артефактов.

Построение коннективностей и статистический анализ осуществляли между зонами интереса (ROI). Все полученные и сохраненные «зоны интереса» в формате NIFTI переносили на системный диск MATLAB\toolbox\SPM\toolbox\CONN\rois. Построение функциональных связей осуществляли в программе CONN (Connectivity Toolbox) на базе MATLAB. Данная программа позволяет строить графовые, 3d- и 2d-модели коннективности головного мозга, а также оценивать силу, полярность и значимость связей. Расчет коннективности между каждой парой «зон интереса» проводился с помощью анализа Пирсона и последующим применением двухмерного преобразования Фишера. Межгрупповая статистика включала критерий Стьюдента ($p < 0,05$) с поправкой на множественность сравнений.

На основании литературных данных, учитывая многогранность и мультинаправленность взаимоотношений подкорковых структур, а также плотность расположения этих образований, была спроектирована «маска», объединившая: скорлупу, хвостатое ядро, бледный шар, прецентральную извилину, амигдалу, нижнюю лобную извилину, дополнительную моторную кору и мозжечок, таламус, гиппокамп. Коннективность маски оценивали в норме и патологии по данным фМРТ-покоя.

На рис. 1 представлена локализация ROI, коннективность между исследуемыми подкорковыми структурами головного мозга, с учетом данных литературы о подкорковом обеспечении произвольного движения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Первым этапом исследования было изучение показателей коннективности двигательной функциональной системы у здоровых испытуемых (n = 13). Полученные данные использовали для сравнения и анализа изменений этой системы при наличии двигательного дефицита, а также представляют интерес как самостоятельные (рис. 2).

Максимальное количество связанностей было характерно для состояния покоя. Связанность всех парных структур может свидетельствовать о сохранности ассоциативных волокон, с помощью которых осуществляется синхронизация процесса покоя. Наиболее интересны тормозные связанности между подкорковыми структурами и мозжечком, отражающие процесс расслабленного положения покоя. Обращают на себя внимание взаимоотношения «бледный шар – скорлупа – хвостатое ядро», которые являются «латерализованными» – они более достоверны слева. Данный факт может отражать функциональную асимметрию этих систем в структурах, влияющих на тонус мускулатуры и движение.

В табл. 1 представлены пары, которые отражают активность подкорковых структур. Видно, что именно связи стриопаллидарной (между бледным шаром, скорлупой и хвостатым ядром) системы являются наиболее достоверными.

Таблица 1

Области изменения функциональной коннективности у здоровых испытуемых

Зоны анализа	T-value	P-unc
Хвостатое ядро слева – бледный шар слева	5,26	0,0012
Хвостатое ядро справа – бледный шар справа	3,85	0,0063
Хвостатое ядро слева – перегородка слева	5,64	0,0015
Хвостатое ядро справа – перегородка справа	6,63	0,0003
Миндалина слева – скорлупа слева	4,51	0,0028
Миндалина справа – скорлупа справа	4,47	0,0029
Хвостатое ядро справа – скорлупа слева	6,71	0,0003
Миндалина справа – скорлупа слева	4,59	0,0025

Примечание: T-value – критическая точка распределения Стьюдента, показатель достоверности статистической гипотезы, рекомендуемый к использованию при выборках менее 30 человек с неизвестным стандартным отклонением популяции.

Полученные данные отражают положительные функциональные взаимодействия между хвостатым ядром, скорлупой, между бледным шаром и хвостатым ядром, между моторной и дополнительной моторной корой, и отрицательные – для мозжечка. Высокая достоверность связанности этих областей служит проявлением напряжения стриопаллидарной системы в процессе сохранения состояния покоя и нахождения в определенной позе, в том числе расслабленной.

Исследование состояния покоя при правостороннем гемипарезе показало, что у пациентов с ЧМТ без пареза уменьшалось количество статистически

Рис. 1. «Маска» для оценки фМРТ-коннективности в системе подкоркового обеспечения произвольного движения. «Зоны интереса» согласно координатам атласа AAL: 1 – миндалина слева; 2 – миндалина справа; 3 – хвостатое ядро слева; 4 – хвостатое ядро справа; 5 – полушарие мозжечка слева; 6 – полушарие мозжечка справа; 7 – нижняя лобная извилина слева; 8 – нижняя лобная извилина справа; 9 – гиппокамп слева; 10 – гиппокамп справа; 11 – бледный шар слева; 12 – бледный шар справа; 13 – прецентральная извилина слева; 14 – прецетральная извилина справа; 15 – перегородка слева; 16 – перегородка справа; 17 – дополнительная моторная кора справа; 18 – дополнительная моторная кора слева; 19 – таламус слева; 20 – таламус справа

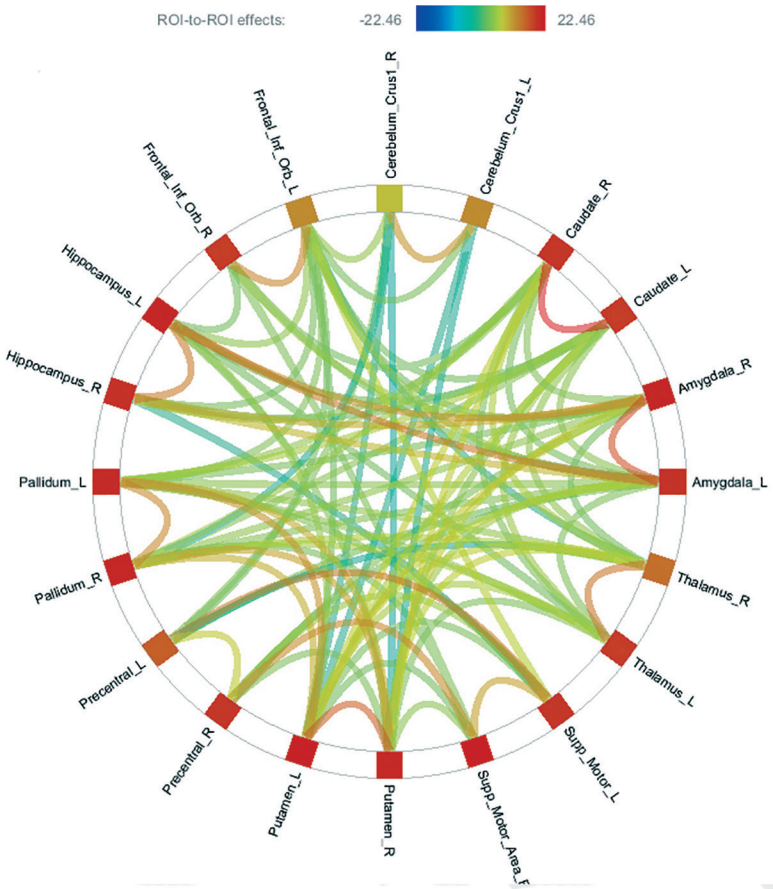
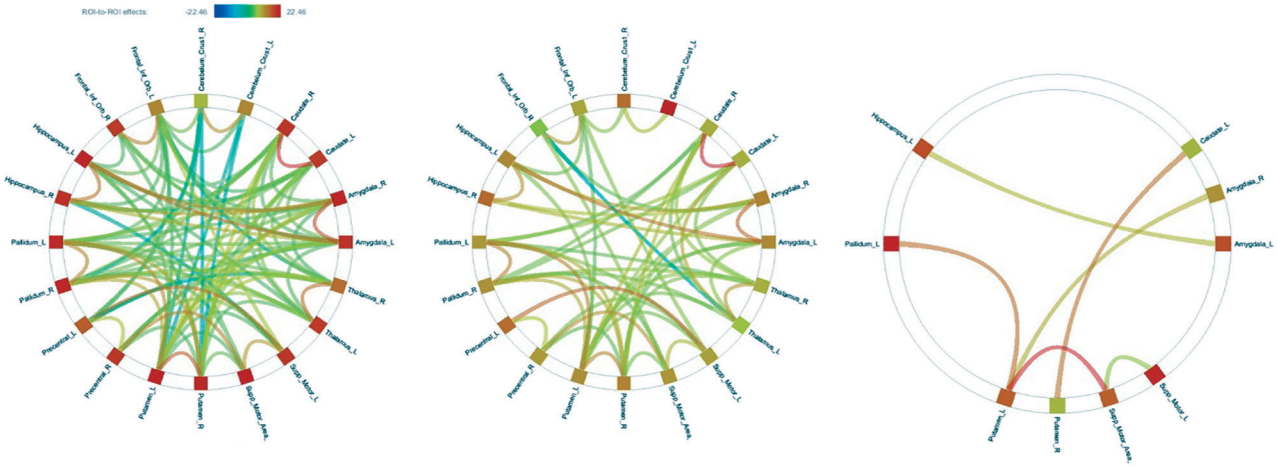


Рис. 2. Функциональные связи подкоркового и корково-подкоркового звеньев двигательной функциональной системы в состоянии покоя по данным фМРТ-покоя (n = 13)

значимых связанностей, преимущественно тормозного характера (мозжечково-подкорковые), но в целом архитектура связанностей сохранялась. У пациентов с гемипарезом в 4 балла картина полной сети разительно отличалась: отмечалось значительное уменьшение статистически значимых связанностей с сохранением на уровне статической значимости связей между симметричными отделами дополнительной моторной коры, связанностей левого гиппокампа и амигдалы и структур стриопаллидарной системы (рис. 3).

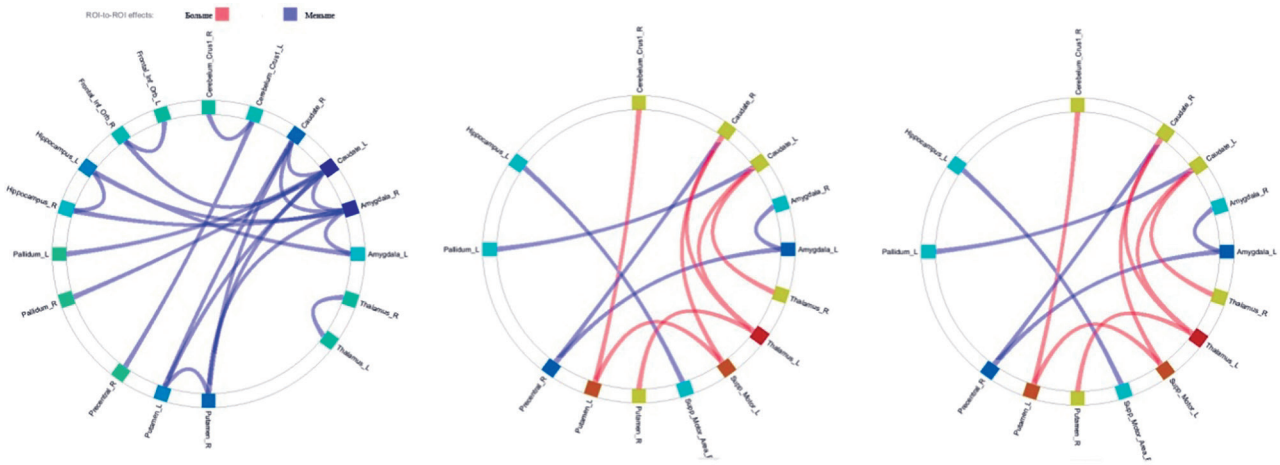
При сравнении с нормой у пациентов без пареза большинство связанностей было статистически значимо меньше нормы, а в группе с легким гемипарезом в 4 балла часть связанностей гиппокампа и моторной коры была меньше нормы и было усиление большинства подкорковых связанностей. При сравнении связанностей между группами пациентов с ЧМТ без гемипареза и с легким гемипарезом статистически значимыми были таламо-каудальные связи, которые оказались более усиленными, у пациентов с гемипарезом, а остальные были статистически значимо меньше (рис. 4).

Отличия от нормы были не только качественными, но и количественными. При сравнении с нормой определялось значение T-value в заданной области за счет вычисления отличности от нормы. Значимость левосторонних подкорковых связей хвостатого ядра, скорлупы, бледного шара, а также левого бледного шара с правой миндалиной, левого хвостатого ядра с правым бледным шаром усиливается (табл. 2).



А *Б* *В*

Рис. 3. Функциональные связи подкоркового и корково-подкоркового звеньев двигательной функциональной системы в состоянии покоя по данным: А – фМРТ-покоя в норме (n = 13), Б – у пациентов после черепно-мозговой травмы без пареза (n = 13), В – у пациентов после черепно-мозговой травмы с правосторонним гемипарезом 4 балла (n = 18)



А *Б* *В*

Рис. 4. Функциональные связи подкоркового и корково-подкоркового звеньев двигательной функциональной системы в состоянии покоя по данным: А – при сравнении с нормой группы с черепно-мозговой травмой без гемипареза, Б – при сравнении с нормой группы с черепно-мозговой травмой и гемипарезом в 4 балла (n = 13), В – группы пациентов без гемипареза и с гемипарезом в 4 балла между собой

Таблица 2

Значения T-value в группе нормы (n = 13), группы пациентов с ТЧМТ (n = 13), пациентов с парезом 4 балла (n = 17)

Состояние покоя правши норма			Состояние покоя после ЧМТ без пареза в сравнении с нормой			Состояние покоя после ЧМТ 4 балла пареза в сравнении с нормой		
Области анализа	**T-value**	**P-unc**	**Области анализа**	**T-value**	**P-unc**	**Области анализа**	**T-value**	**P-unc**
Хвостатое ядро справа – хвостатое ядро слева	6,97	0,010	Хвостатое ядро справа – хвостатое ядро слева	18,75	0,003	Хвостатое ядро справа – хвостатое ядро слева	10,35	0,0023
Бледный шар справа – бледный шар слева	10.85	0,006	Бледный шар справа – бледный шар слева	15,32	0,001	Бледный шар справа – бледный шар слева	13,12	0,0015
Скорлупа справа – скорлупа слева	8,64	0,003	Скорлупа справа – скорлупа слева	11,51	0,001	Скорлупа справа – скорлупа слева	19,31	0,0057
Нижняя лобная извилина справа – нижняя лобная извилина слева	7,63	0,0003	Нижняя лобная извилина справа – нижняя лобная извилина слева	8,75	0,005	Нижняя лобная извилина справа – нижняя лобная извилина слева	7,05	0,0021
Таламус справа – таламус слева	16,06	0,0005	Таламус справа – таламус слева	17,25	0,0007	Таламус справа – таламус слева	17,30	0,0055
Скорлупа слева – бледный шар слева	–	–	Скорлупа слева – бледный шар слева	13,46	0,006	Скорлупа слева – бледный шар слева	10,65	0,004
Хвостатое ядро слева – бледный шар справа	14,07	0,0007	Скорлупа слева – бледный шар слева	13,02	0,007	Скорлупа слева – бледный шар слева	11,49	0,005
Бледный шар слева – миндалина справа	–	–	Бледный шар слева – миндалина справа	17,01	0,0027	Бледный шар слева – миндалина справа	15,05	0,002

Примечание: ЧМТ – черепно-мозговая травма; T-value – критическая точка распределения Стьюдента, показатель достоверности статистической гипотезы, рекомендуемый к использованию при выборках менее 30 человек с неизвестным стандартным отклонением популяции.

Особенно интересным с точки зрения аспектов нейропластичности является состояние покоя после ЧМТ без гемипареза. Несмотря на отсутствие выраженного неврологического дефицита, показатели коннективности значимо отличаются от нормы, выражено взаимодействие левополушарных подкорковых структур и лобных областей, что может свидетельствовать об их вкладе в компенсацию спокойного состояния, усиление влияний структур палеостриатума (бледного шара) и напряжении этих структур как раз в процессе компенсации нахождения в спокойном состоянии, а общее уменьшение количества связанностей – о перераспределении компенсаторных усилий на другие более поврежденные функции.

При наличии легкого пареза даже в состоянии покоя отмечали усиление связей между подкорковыми ядрами на стороне двигательного дефицита, что может отражать напряжение системы для обеспечения мышечного тонуса и сохранение покоя в конечности в момент исследования, что является отражением нейропластических перестроек. При анализе групп пациентов с выраженным (3 балла) и глубоким (2 балла) гемипарезом изменения носили более выраженный характер. При сравнении с нормой значения межполушарной коннективности от нормы не отличались. Однако при этом активность совокупности связанностей между бледным шаром, хвостатым ядром и скорлупой отмечалась во всех исследуемых подгруппах, была больше нормы с двух сторон и имела большие значения справа (табл. 3).

Установлено, что у пациентов с тяжелой ЧМТ в структуре коннективности функциональной двигательной системы в состоянии покоя отмечается уменьшение числа значимых функциональных связей, особенно сопряженных со степенью посттравматического гемипареза. Они выражаются редукцией диагональных межполушарных подкорковых связей бледного шара и скорлупы, межлобных корковых, мозжечково-корковых, а также большинства симметричных и диагональных подкорковых связей при относительной сохранности билатеральных связей таламуса и хвостатого ядра при легком гемипарезе и наличием

Таблица 3

Значения T-value в группе нормы (n = 13), группы пациентов с парезом в 3 балла (n = 5), пациентов с парезом в 2–1 балл (n = 4)

Состояние покоя правши норма			Состояние покоя после ЧМТ с парезом в 3 балла в сравнении с нормой			Состояние покоя после ЧМТ в 4 балла пареза в сравнении с нормой		
Области анализа	**T-value**	**P-unc**	**Области анализа**	**T-value**	**P-unc**	**Области анализа**	**T-value**	**P-unc**
Хвостатое ядро справа – хвостатое ядро слева	2,94	0,008	Хвостатое ядро справа – хвостатое ядро слева	3,32	0,003	Хвостатое ядро справа – хвостатое ядро слева	2,85	0,002
Бледный шар справа – бледный шар слева	1,47	0,005	Бледный шар справа – бледный шар слева	2,58	0,005	Бледный шар справа – бледный шар слева	1,26	0,005
Скорлупа справа – скорлупа слева	2,23	0,003	Скорлупа справа – скорлупа слева	1,70	0,004	Скорлупа справа – скорлупа слева	1,98	0,005
Таламус справа – таламус слева	4,06	0,0003	Таламус справа – таламус слева	3,05	0,0004	Таламус справа – таламус слева	3,30	0,0057
Скорлупа слева – бледный шар слева	3,35	0,0004	Скорлупа слева – бледный шар слева	4,5	0,008	Скорлупа слева – бледный шар слева	4,45	0,002

Примечание: ЧМТ – черепно-мозговая травма; T-value – критическая точка распределения Стьюдента, показатель достоверности статистической гипотезы, рекомендуемый к использованию при выборках менее 30 человек с неизвестным стандартным отклонением популяции.

единичных межполушарных кортикальных и подкорковых связей, а также ослабленных внутриполушарных подкорковых связей – при грубом гемипарезе. Особенности функциональной коннективности МРТ между симметричными областями подкорковой сети (скорлупа, бледный шар, хвостатое ядро) наряду с достоверной связанностью лобных областей коры определяют регуляцию произвольного положения покоя.

Учитывая современный уровень развития программного обеспечения и методов нейровизуализации, современным и целесообразным является интегральный подход к оценке двигательной системы у пациентов после ЧМТ. Данный подход позволяет всесторонне оценить изменения в двигательной системе и более объективно реабилитационный потенциал, установить патогенез нейропластических перестроек в зависимости от тяжести двигательного дефицита.

Функциональная МРТ относится к числу доступных и современных методов исследования, что обусловлено сочетанием безопасности, неинвазивности, а также высокого пространственного и временного разрешения данной методики [8]. Изучение состояния покоя показывает многообразие разновариантного развития компенсаторных реакций при одной и той же церебральной патологии, в частности при ЧМТ. Таким образом, полученные нами данные о перестройках двигательной функциональной системы значительно дополняют и расширяют представление о патогенетической значимости нарушения движения при травматической болезни мозга.

Литературные данные по коннективности сетей фМРТ покоя в процессе восстановления двигательных функций после восстановления сознания носят порой противоречивый характер. Так, по данным графового анализа фМРТ, уровень локальной коннективности (число ребер, связанных с узлом), силы (сумма весов ребер, связанных с узлом) и локальная эффективность сетей (средние расстояния между всеми парами узлов в сети, вычисленные для соседних узлов) увеличены при тяжелой ЧМТ или ЧМТ средней тяжести в течение порядка 4 лет 10 месяцев после травмы. При этом глобальные связи (по показателю функциональной интеграции) ослаблены [9]. По мнению авторов, локальная гиперконнективность, независимо от стадии восстановления, является признаком, отражающим предположительно усиленную активацию мозга в ответ на повреждение нейробиологического субстрата. Сходные изменения наблюдаются также при здоровом старении и при наличии опухолей, что указывает на общую нейропатологию, лежащую в основе этого явления: разрушение белого и серого вещества [9].

С другой стороны, установлено, что ослабление внутрисетевой коннективности при ЧМТ средней тяжести и тяжелой ЧМТ широко представлено в областях мозга, связанных с целенаправленным поведением, в цепях исполнительного контроля, частях сетей пассивного режима работы головного мозга [2]. Наблюдается редукция степени центральности и центральности по посредничеству в задней части поясной коры; дорсальная часть премоторной коры и дорсолатеральная префронтальная кора выступают узловыми точками [2]. Наблюдается уменьшение коэффициентов кластеризации в верхней орбитофронтальной коре, средней лобной извилине и нижней затылочной извилине правого полушария, а также в нижнем фронтальном треугольнике левого полушария; в то же время происходит увеличение коэффициента кластеризации

в правой постцентральной извилине, снижение локальной эффективности в средней лобной извилине левого полушария и аномалии в связях мозжечка с височными долями у пациентов с легкой ЧМТ по сравнению с контролем [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные в исследовании данные показывают, что для изучения патогенеза травматической болезни мозга необходима более широкая методика, чем изучение изолированных сетей покоя. Применение интегрального подхода дает более полное представление о состоянии всей системы и помогает подробно оценить ее сохранности и пластические возможности. Оценка коннективности в состоянии покоя является современным и перспективным методом для оценки двигательной функциональной системы в целом и важным инструментом изучения нейропластичности после черепно-мозговой травмы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Лихтерман Л. Б., Кравчук А. Д., Охлопков В. А. Учение о последствиях черепно-мозговой травмы Часть I. Дефиниции, классификация, клиническая и количественно-томографическая синдромология // Клинич. разбор в общей медицине. 2021. № 5. С. 25–29. DOI 10.47407/kr2021.2.5.00067.
2. D'Souza M. M., Kumar M., Choudhary A. et al. Alterations of Connectivity Patterns in Functional Brain Networks in Patients with Mild Traumatic Brain Injury: A Longitudinal Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging Study // Neuroradiol J. 2020. Vol. 33, Is. 2. P. 186–197. DOI 10.1177/1971400919900275.
3. Chaban V., Clarke G. J. B., Skandsen T. et al. Systemic Inflammation Persists the First Year after Mild Traumatic Brain Injury: Results from the Prospective Trondheim Mild Traumatic Brain Injury Study // J Neurotrauma. 2020. Vol. 37, Is. 19. P. 2120–2130. DOI 10.1089/neu.2020.6990.
4. Zhang J., Safar K., Emami Z. et al. Local and Large-Scale Beta Oscillatory Dysfunction in Males with Mild Traumatic Brain Injury // J Neurophysiol. 2020. Vol. 124, Is. 6. P. 1948–1958.
5. Левин О. С., Чимагомедова А. Ш. Когнитивные нарушения при черепно-мозговой травме // Современ. терапия в психиатрии и неврологии. 2019. № 2. С. 33–43.
6. Кошман И. П., Калиничев А. Г. Изолированная тяжелая черепно-мозговая травма: клиническое течение и исходы: ретроспективный анализ // Современ. проблемы науки и образования. 2021. № 1. С. 48. DOI 10.17513/spno.30518.
7. Александрова Е. В., Зайцев О. С., Потапов А. А. Клинические синдромы дисфункции нейромедиаторных систем при тяжелой травме мозга // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2015. Т. 115, №. 7. С. 40–46. DOI 10.17116/jnevro20151157140-46.
8. Яриков А. В., Лобанов И. А., Леонов В. А. и др. Комплексная нейровизуализация черепно-мозговой травмы: магнитно-резонансная томография // Наука и инновации в медицине. 2020. Т. 5, № 4. С. 239–244. DOI 10.35693/2500-1388-2020-5-4-239244.
9. Caeyenberghs K., Verhelst H., Clemente A., Wilson P. H. Mapping the Functional Connectome in Traumatic Brain Injury: What Can Graph Metrics Tell Us? // Neuroimage. 2017. Vol. 160. P. 113–123.
10. Shi J., Teng J., Du X., Li N. Multi-Modal Analysis of Resting-State fMRI Data in mTBI Patients and Association with Neuropsychological Outcomes // Front Neurol. 2021. Vol. 12. P. 639760.

REFERENCES

1. Likhterman L. B., Kravchuk A. D., Okhlopkov V. A. Theory about Traumatic Brain Injury Effects. Part I. Definitions, Classification, Clinical Signs and Quantitative Tomography // Klinich. razbor v obshchei meditsine. 2021. No. 5. P. 25–29. DOI 10.47407/kr2021.2.5.00067. (In Russian).
2. D'Souza M. M., Kumar M., Choudhary A. et al. Alterations of Connectivity Patterns in Functional Brain Networks in Patients with Mild Traumatic Brain Injury: A Longitudinal Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging Study // Neuroradiol J. 2020. Vol. 33, Is. 2. P. 186–197. DOI 10.1177/1971400919900275.
3. Chaban V., Clarke G. J. B., Skandsen T. et al. Systemic Inflammation Persists the First Year after Mild Traumatic Brain Injury: Results from the Prospective Trondheim Mild Traumatic Brain Injury Study // J Neurotrauma. 2020. Vol. 37, Is. 19. P. 2120–2130. DOI 10.1089/neu.2020.6990.
4. Zhang J., Safar K., Emami Z. et al. Local and Large-Scale Beta Oscillatory Dysfunction in Males with Mild Traumatic Brain Injury // J Neurophysiol. 2020. Vol. 124, Is. 6. P. 1948–1958.
5. Levin O. S., Chimagomedova A. Sh. Cognitive Impairment in Traumatic Brain Injury // Sovremen. terapiia v psikhiatrii i nevrologii. 2019. No. 2. P. 33–43. (In Russian).
6. Koshman I. P., Kalinichev A. G. Isolated Severe Traumatic Brain Injury: Clinical Course and Outcomes (Retrospective Analysis) // Modern Problems of Science and Education. 2021. No. 1. P. 48. DOI 10.17513/spno.30518. (In Russian).
7. Aleksandrova E. V., Zaitsev O. S., Potapov A. A. Clinical Syndromes of Neurotransmitter System Dysfunction in Severe Brain Injury // S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2015. Vol. 115, No. 7. P. 40–46. DOI 10.17116/jnevro20151157140-46. (In Russian).
8. Yarikov A. V., Lobanov I. A., Leonov V. A. et al. Complex Neuroimaging of Traumatic Brain Injury: Magnetic Resonance Imaging // Science and Innovations in Medicine. 2020. Vol. 5, No. 4. P. 239–244. DOI 10.35693/2500-1388-2020-5-4-239244. (In Russian).
9. Caeyenberghs K., Verhelst H., Clemente A., Wilson P. H. Mapping the Functional Connectome in Traumatic Brain Injury: What Can Graph Metrics Tell Us? // Neuroimage. 2017. Vol. 160. P. 113–123.
10. Shi J., Teng J., Du X., Li N. Multi-Modal Analysis of Resting-State fMRI Data in mTBI Patients and Association with Neuropsychological Outcomes // Front Neurol. 2021. Vol. 12. P. 639760.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

М. В. Штерн – кандидат биологических наук.

В. Т. Долгих – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник.

А. Н. Кузовлев – доктор медицинских наук, заместитель директора – руководитель.

Е. В. Шарова – доктор биологических наук, главный научный сотрудник.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

M. V. Shtern – Candidate of Sciences (Biology).

V. T. Dolgikh – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Honored Worker of Science of the Russian Federation, Chief Researcher.

A. N. Kuzovlev – Doctor of Sciences (Medicine), Deputy Director – Executive.

E. V. Sharova – Doctor of Sciences (Biology), Chief Researcher.

Научная статья
УДК 616.914
doi: 10.34822/2304-9448-2022-4-69-74

ПОЛИМОРФИЗМ ПРОМОТОРА IL-2 (T330G) У ВЗРОСЛЫХ С ВЕТРЯНОЙ ОСПОЙ

***Татьяна Александровна Криволуцкая*[1]✉, *Андрей Борисович Макаров*[2]**
[1]*Читинская государственная медицинская академия Минздрава России, Чита, Россия*
[1]*Филиал № 2, 1477 Военно-морской клинический госпиталь Минобороны России, Петропавловск-Камчатский, Россия*
[2]*Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия*
[1]*tat.beloz@yandex.ru*✉*, https://orcid.org/0000-0003-4988-2414*
[2]*m200@list.ru, https://orcid.org/ 0000-0003-2270-3578*

Аннотация. Цель – изучение встречаемости полиморфизма промотора гена IL-2 (T330G) и оценка его клинико-прогностической роли при заболевании ветряной оспой у взрослых. **Материалы и методы.** В работе приведены результаты комплексного обследования молодых мужчин из числа военнослужащих европеоидной расы в возрасте от 19 до 24 лет, являющихся уроженцами и проходящих службу по призыву в Забайкальском крае. Проведен анализ биологического материала, полученного от 201 военнослужащего, из которых 105 находились на стационарном лечении в инфекционном отделении военного госпиталя с ветряной оспой. **Результаты.** Частота встречаемости генотипа TG гена IL-2 (T330G) у больных ветряной оспой выше в 1,4 раза по сравнению с контрольной группой, следовательно, он является фактором риска для развития заболевания. Генотип GG гена IL-2 (T330G) встречается в 4,9 раз чаще в группе здоровых и является протекторным (защитным) фактором от заболевания ветряной оспой. Полиморфизм IL-2 (T330G) TG/GG обладает незначительной специфичностью ($Sp_{IL\text{-}2\ (T330G)\ TG/GG} = 0{,}19$) и чувствительностью ($Se_{IL\text{-}2\ (T330G)\ TG/GG} = 0{,}79$), что наряду со значением относительного риска (RR = 0,94) обуславливает минимальное влияние IL-2 (T330G) на заболевание ветряной оспой. Аллели T и G при разных степенях тяжести ветряной оспы встречаются практически одинаково – $\chi^2 = 0{,}07$; $df = 2$ ($p > 0{,}01$). Генотип TT легкой степени тяжести инфекционного заболевания встречается в 14,3 % (2/14), в средней степени тяжести – в 23,8 % (19/80) и в тяжелой степени тяжести – в 9,1 % (1/11). Генотип TG выявлен в 85,7 % (10/14) при легкой степени тяжести, в 67,5 % (54/80) – при средней степени тяжести, и в 90,9 % (10/11) – при тяжелой степени тяжести ветряной оспы. Генотип GG не выявлен при легкой и тяжелой степени ветряной оспы, а в средней степени тяжести заболевания встречается в 8,7 % (7/80). Текстовая статистика: $\chi^2 = 4{,}65$; $df = 4$ ($p = 0{,}32$).

Ключевые слова: ветряная оспа, полиморфизм гена, степень тяжести заболевания
Шифр специальности: 3.3.3 Патологическая физиология.

Для цитирования: Криволуцкая Т. А., Макаров А. Б. Полиморфизм промотора IL-2 (T330G) у взрослых с ветряной оспой // Вестник СурГУ. Медицина. 2022. № 4 (54). С. 69–74. DOI 10.34822/2304-9448-2022-4-69-74.

ВВЕДЕНИЕ

Исследователи в области молекулярной медицины отмечают важное значение генетики для развития соматической и инфекционной патологии [1–4]. Индивидуумы характеризуются широкой вариабельностью устойчивости к микроорганизмам, которая обусловлена полиморфизмом генов цитокинов, детерминирующих элементы иммунитета (врожденного и адаптивного) и являющихся причиной различия в течение, исходе и терапии заболеваний [5–8]. В свою очередь, реактивность иммунной системы зависит от однонуклеотидного полиморфизма генов, кодирующих цитокины [9]. Исходя из вышеизложенного, данное направление медицинской науки требует детального и более углубленного изучения, необходимого для прогнозирования возникновения и течения заболевания, а также подбора персонализированной терапии [2].

Цель – изучить встречаемость полиморфизма промотора гена IL-2 (T330G) и оценить его клинико-прогностическое значение при заболевании ветряной оспой у взрослых.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовательской работе приведены результаты комплексного обследования военнослужащих по призыву европеоидной расы в возрасте от 19 до 24 лет, являющихся уроженцами и проходящих службу в Забайкальском крае. Все молодые мужчины прошли общеклиническое и молекулярно-генетическое обследование. Включение в научное исследование военнослужащих по призыву осуществлялось добровольно, с обязательным оформлением ими письменного согласия. Проведен анализ биологического материала (крови), полученного от 201 молодого мужчины, из которых 105 находились на стационарном лечении в инфекционном отделении военного госпиталя с ветряной оспой. В качестве группы контроля взято сопоста-

вимое число здоровых военнослужащих по призыву (n = 96). Средний возраст больных составил – 21,5 ± 2,2, здоровых военнослужащих – 22 ± 2,2 года. Группы исследуемых сопоставимы по возрасту: для контроля возраст составлял 20,0 (20,0; 20,5) лет, в основной группе – 20,0 (19,9; 20,2) лет (U = 4546,5, p = 0,22).

Критерии включения в исследование: уроженцы Забайкальского края; проходящие службу по месту рождения; европеоидная раса; возраст от 19 до 24 лет; добровольное участие в исследовании с оформлением письменного согласия.

Критерии невключения: военнослужащие по контракту; отказ от проведения исследования.

Критерии исключения: появление острых и обострения хронических заболеваний; отказ от участия в научном исследовании.

Исследовательская работа соответствует стандартам Хельсинской декларации и одобрена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, протокол заседания от 29.10.2018 № 92. Лабораторные исследования выполнены на базе НИИ «Молекулярной медицины» ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России, директор института – проф., д. м. н. Ю. А. Витковский). Объект исследования – цельная кровь и ее сыворотка/плазма. Взятие биологического материала производилось в первые сутки госпитализации пациентов в инфекционное отделение госпиталя. Определение полиморфизма генов IL-2 осуществлялось методом полимеразной цепной реакции с использованием стандартных наборов НПФ «Литех» (г. Москва) (Амплификатор «ДТ-96», ЗАО «НПФ ДНК-Технология», г. Москва). Геномная ДНК выделялась из лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «ДНК-экспресс». Затем проводилась реакция амплификации с двумя парами аллель-специфичных праймеров. Детекцию продукта проводили в 3 %-м агарозном геле.

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics Version 25.0. Для сравнения двух независимых групп по одному количественному признаку применяли критерий Манна – Уитни (U). Попарное сравнение проводили с помощью критерия Манна – Уитни с поправкой Бонферрони. Определили, что при $p < 0,05$ результаты статистически значимые. Для определения фактической степени параллелизма использовали коэффициент корреляции Спирмена. Силу связи определяли по шкале Чеддока.

Проведена сравнительная оценка двух независимых выборок посредством критериев Хи-квадрата с правкой Йетса (Chi-square with Yates correction) на непрерывность, введенных для уменьшения числа искажений при исследованиях в малых выборках. Статистические показатели позволяют оценить значимость различий между фактическим количеством исходов или качественных характеристик выборки, попадаю-

Original article

IL-2 (T330G) PROMOTER POLYMORPHISM IN ADULTS WITH CHICKENPOX

Tatyana A. Krivolutskaya[1]✉, Andrey B. Makarov[2]

[1]Chita State Medical Academy, Chita, Russia

[1]Branch No. 2, 1477 Naval Clinical Hospital, Petropavlovsk-Kamchatsky, Russia

[2]Military Medical Academy named after S. M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

[1]tat.beloz@yandex.ru✉, https://orcid.org/0000-0003-4988-2414

[2]m200@list.ru, https://orcid.org/0000-0003-2270-3578

Abstract. The study aims to analyze the occurrence of the IL-2 (T330G) gene promoter polymorphism and evaluate its clinical and predictive role in adults with chickenpox. **Materials and methods.** The article presents the results of a comprehensive survey of young Europid men aged 19 to 24 years who were born in Zabaykalsky Krai and now do mandatory military service there. Biological data of 201 military personnel, with 105 men admitted to the military hospital with chickenpox, was analyzed. **Results.** The TG genotype of the IL-2 (T330G) gene is a risk factor for chickenpox development, as this genotype is found 1.4 times more frequently in the group of men with chickenpox than in the control group. The GG genotype of the IL-2 (T330G) gene plays a protective role against chickenpox, as it occurs 4.9 times more frequently in healthy men. The IL-2 (T330G) TG/GG polymorphism's insignificant specificity ($Sp_{IL\text{-}2\ (T330G)\ TG/GG} = 0.19$) and insignificant sensitivity ($Se_{IL\text{-}2\ (T330G)\ TG/GG} = 0.79$) along with the relative risk value (RR = 0.94) determine the minimal contribution of IL-2 (T330G) to the development of chickenpox. Alleles T and G occur almost equally in men with various stages of chickenpox – $\chi^2 = 0.07$; df = 2 ($p > 0.01$). The TT genotype occurs in 14.3 % (2/14) of cases with mild chickenpox, in 23.8 % (19/80) of cases with moderate chickenpox, and in 9.1 % (1/11) of cases with severe chickenpox. The TG genotype is found in 85.7 % (10/14) of mild chickenpox cases, in 67.5 % (54/80) of moderate chickenpox cases, and in 90.9 % (10/11) of severe chickenpox cases. The GG genotype only occurs in 8.7 % (7/80) of moderate chickenpox cases. The text statistics are as follows: $\chi^2 = 4.65$; df = 4 ($p = 0.32$).

Keywords: chickenpox, gene polymorphism, severity of the disease

Code: 3.3.3 Pathophysiology.

For citation: Krivolutskaya T. A., Makarov A. B. IL-2 (T330G) Promoter Polymorphism in Adults with Chickenpox // Vestnik SurGU. Medicina. 2022. No. 4 (54). P. 69–74. DOI 10.34822/2304-9448-2022-4-69-74.

щих в каждую исследуемую группу, и теоретическим количеством, которое можно ожидать при справедливости нулевой гипотезы [10]. Для определения силы связи между фактором риска и исходом использовался критерий V Крамера (Cramers V). Учитывая проспективный анализ результативных и факторных признаков, оценка значимости различий показателей проводилась за счет определения относительного риска (relative risk – RR). Статистическая значимость относительного риска (p) оценивалась исходя из значений 95 %-го доверительного интервала (95 % ДИ) [10]. Номинальные данные описывались с указанием процентных долей и абсолютных значений.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении научной работы произведен скрининг 354 военнослужащих, из них 87 не соответствовали критериям включения, 19 отказались от участия в исследовании, 134 исключены в процессе проведения, из них у 47 выявили обострение хронических и инфекционных заболеваний, 21 был не европиойдной национальности, 64 не были уроженцами Забайкальского края, двое не соответствовали возрастным критериям.

В ходе молекулярно-генетического исследования обнаружены все искомые мутации в гомо- и гетерозиготном состоянии с подчинением закону – частота генотипов обследованных пациентов соответствовала равновесию Харди – Вайнберга, что позволило сравнивать носительство этих мутаций в исследуемых группах.

Показатели частоты генотипов полиморфизмов IL-2 (T330G) у больных с ветряной оспой военнослужащих по призыву в Забайкальском крае представлены в табл. 1.

Таблица 1

Частоты генотипов полиморфизмов IL-2 (T330G) у молодых мужчин в Забайкальском крае

Исследуемые группы	Аллель	Частота аллели	Тестовая статистика	Генотип	Частота генотипа, %	Тестовая татистика
Группа контроля	T G	0,44 0,56	$\chi^2 = 6,7$ df = 1,0 p = 0,01	TT TG GG	18,8 50,0 31,1	$\chi^2 = 20,7$ df = 2,0 p < 0,001
Больные ветряной оспой	T G	0,57 0,43		TT TG GG	21,0 72,4 6,7	

Как видно, генотип TG гена IL-2 (T330G) у военнослужащих по призыву с ветряной оспой встречается в 1,4 раза чаще по сравнению с группой здоровых мужчин (p < 0,001). В то же время, генотип GG гена IL-2 (T330G) встречается в 4,9 раз чаще в группе контроля (p < 0,001). Таким образом, можно предположить, что генотип TG гена IL-2 (T330G) является фактором риска заболевания ветряной оспой, а генотип GG гена IL-2 (T330G) обладает протекторными (защитными) свойствами от этого заболевания.

С целью эффективной диагностики и прогноза течения ветряной оспы произведена оценка роли полиморфизмов генов IL-2 (T330G) в патогенезе инфекционного заболевания посредством определения чувствительности и специфичности. При этом под чувствительностью понимается способность прогностического метода предопределять положительный результат (заболевание ветряной оспой); а под специфичностью – способность прогностического метода предопределять отрицательный результат (резистентность к заболеванию ветряной оспой) [11]. Оценка роли полиморфизма IL-2 (T330G) TG/GG в патогенезе ветряной оспы у военнослужащих по призыву в Забайкальском крае представлена в табл. 2.

Полиморфизм промотора IL-2 (T330G) TG/GG обладает незначительной как специфичностью ($Sp_{IL-2\ (T330G)\ TG/GG} = 0,19$), так и чувствительностью ($Se_{IL-2\ (T330G)\ TG/GG} = 0,79$). Наряду с относительным риском (RR = 0,94), данный полиморфизм не может быть использован для эффективной диагностики и прогноза течения ветряной оспы.

Таблица 2

Оценка роли полиморфизмов генов IL-2 (T330G) TG/GG в патогенезе ветряной оспы у молодых мужчин в Забайкальском крае

Полиморфизм генов	EER	CER	RR	95 % CI	S	RRR	RD	Se	Sp	p
IL-2 (T330G) TG/GG	0,52	0,55	0,94	0,68–1,29	0,16	0,06	0,03	0,79	0,19	0,70

Примечание: EER – абсолютный риск в основной группе; CER – абсолютный риск в контрольной группе; RR – относительный риск; 95 % CI – 95 %-й доверительный интервал относительного риска; S – стандартная ошибка относительного риска; RRR – снижение относительного риска; RD – разность рисков; Se – чувствительность; Sp – специфичность; p – значимость.

Для наиболее полной оценки роли генов в патогенезе инфекционного заболевания произведен анализ влияния полиморфизма IL-2 (T330G) на течение ветряной оспы (табл. 3).

Таблица 3

Частоты генотипов полиморфизмов IL-2 (T330G) в разных степенях тяжести ветряной оспы у молодых мужчин в Забайкальском крае

Степень тяжести	Аллель	Частота аллели	Тестовая статистика	Генотип	Частота генотипа, %	Тестовая статистика
легкая	T G	0,57 0,43	$\chi^2 = 0,07$ df = 2,0 p = 0,97	TT TG GG	14,3 85,7 0,0	$\chi^2 = 4,65$ df = 4,0 p = 0,32
средняя	T G	0,58 0,42		TT TG GG	23,8 67,5 8,7	
тяжелая	T G	0,55 0,45		TT TG GG	9,1 90,9 0,0	

Как видно, аллели T и G в разных степенях тяжести ветряной оспы встречаются практически одинаково: $\chi^2 = 0,07$; df = 2; p = 0,97 (p > 0,01). Генотип TT при легкой степени тяжести инфекции, вызванной вирусом Varicella – Zoster, встречается в 14,3 % (2/14); в средней степени тяжести – в 23,8 % (19/80); в тяжёлой степени тяжести – в 9,1 % (1/11). Генотип TG у больных ветряной оспой встречается в 85,7 % (10/14) при лёгкой степени тяжести, в 67,5 % (54/80) – при средней степени тяжести, в 90,9 % (10/11) – при тяжёлой степени тяжести ветряной оспы. Однако генотип GG в анализируемой группе не встречается при легкой и тяжелой степени тяжести ветряной оспы. Хотя при средней степени тяжести ветряной оспы данный генотип встречается в 8,7 % (7/80) – статистические показатели $\chi^2 = 4,65$; df = 4; p = 0,32. Учитывая, что при проведении оценки генов и генотипов на течение ветряной оспы (p > 0,01) полученные результаты незначимы, можно предположить, что степень тяжести ветряной оспы не зависит от полиморфизма IL-2 (T330G).

Известно, что Т-лимфоциты с фенотипом Т-хелперов, имеющие функциональные признаки Т-хелперов 1-го типа, продуцируют IL-2. Последовательные этапы транскрипции гена, трансляции mRNA и секреции белка происходят после взаимодействия антигена с Т-клеточным антигенным рецептором. IL-2 занимается стимуляцией пролиферации Т- и В-лимфоцитов, моноцитов и тканевых макрофагоподобных клеток, а также вызывает их функциональную активацию. В Т-лимфоцитах IL-2 стимулирует продукцию, усиливает цитотоксические свойства клеток; в В-лимфоцитах – синтез антител; в NK-клетках – противоопухолевую защиту; в моноцитах – продукцию провоспалительных цитокинов, фагоцитоз и бактерицидность. Связываясь со своими рецепторами на Т- и В-лимфоцитах, IL-2 вызывает активацию синтеза других цитокинов (IFN-γ, IL-4 и др.) и опосредованно стимулирует рост и дифференцировку В-клеток в антителопродуцирующие плазматические клетки. Полиморфизм гена IL-2 определен двумя точечными мутациями в положении -330 и +166. ОНП (Single Nucleotide Polymorphism, SNP) в регионе +166 не влияет на уровень экспрессии и аминокислотную последовательность, а замена T330G в промоторном регионе может влиять на уровень продукции IL-2. Аллельный вариант -330G IL-2 ассоциирован со снижением способности клеток продуцировать интерлейкин [12]. Мутация T330G занимает промоторную область гена IL-2 и характеризуется заменой тиминового нуклеотида на гуаниновый. Известно, что IL-2 играет важное значение в реализации иммунного ответа и вызывает антигенную неспецифическую пролиферацию всех популяций Т-лимфоцитов, являясь фактором роста килерных клеток и принимая непосредственное участие в реализации механизмов трансплацентарного и противоопухолевого иммунитета. Также IL-2 принимает участие в клеточном иммунном ответе и обладает противовирусным действием, а наличие аллельных вариантов в его промоторной области приводит к различным уровням транскрипции данного гена [13].

Произведен анализ научных публикаций из баз данных Scopus, Pub Med, eLibrary, Cyberleninka и из поисковой системы Google scholar о влиянии полиморфизма IL-2 на инфекционную и соматическую патологию. Так, по данным Г. А. Чупровой и соавт. [14], у больных гриппом встречаемость полиморфных вариантов IL-2 (T330G) отличается от контрольной группы – в 1,4 раза реже выявлялась минорная аллель G с частотой 0,386, а у здоровых она составила 0,547 ($\chi2 = 8,43$; p = 0,004). Мажорная аллель T с частотой 0,614 по сравнению с группой здоровых лиц – 0,453 ($\chi2 = 3,84$; p = 0,02) превалировала у больных. В 2,2 раза чаще регистрировался гомозиготный генотип T/T (42,9 %) промотора гена IL-2 (T330G). Шанс развития гриппа A(H3N2) возрастает у лиц-носителей мажорной аллели T (OR = 1,92 (CI95 %: 1,23–2,99) (p = 0,004) и гомозиготного генотипа T/T (OR = 3,04 (CI95%: 1,52–6,06) промотора гена IL-2 (T330G) (p = 0,006). В исследованиях Е. В. Лошкова и соавт. [15] не было выявлено изменения продукции IL-2 при онкогематологических заболеваниях и их осложнениях. Хотя научными работами A. Allegra и соавт. [16] установлено, что IL-2 ингибирует апоптоз и способствует увеличению пролиферации опухолевых клеток. По результатам исследований N. Zhu и соавт. [17], повышение экспрессии провоспалительного цитокина IL-2 и генетически обусловленные изменения иммунной системы ассоциируются с остеоартрозом. Г. В. Нариманова и соавт. [18] установили, что усиление антигенной нагрузки на иммунную систему сопровождается уменьшением концентрации IL-2, так, у пациенток со спонтанным прерыванием беременности в первом триместре уровень IL-2 был меньше, чем в группе беременных без TORCH-ин-

фекций. IL-2 является одним из важных показателей естественной цитотоксичности, уменьшение его концентрации указывает на антигенную нагрузку на организм беременной. Повышение цитотоксичности и активация аутоиммунного процесса представляют угрозу для беременности. По результатам литературного поиска, за последние пять лет по заданной тематике научных исследований по влиянию полиморфизма IL-2 (T330G) на инфекционную патологию недостаточно. Данная отрасль медицинской науки требует дальнейшей разработки и анализа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Генотип TG гена IL-2 (T330G) является фактором риска, а генотип GG гена IL-2 (T330G) – протекторным (защитным) фактором ветряной оспы.
2. Полиморфизм IL-2 (T330G) TG/GG обладает незначительной специфичностью и чувствительностью и не может быть использован для эффективной диагностики и прогноза течения ветряной оспы.
3. Полиморфизм IL-2 (T330G) не влияет на степень тяжести ветряной оспы.
4. Данный раздел молекулярной медицины требует дальнейшего изучения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of Interest. The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Бекенова Н. Б., Гржибовский А. М., Муковозова Л. А. Ассоциация полиморфизмов генов цитокинов ИЛ1В (rs1143627), ИЛ10 (rs1800896), ИЛ17А (rs2275913, rs8193036) с инфекционными заболеваниями, в том числе и рожей // Наука и здравоохранение. 2016. № 4. С. 104–118.
2. Гончарова И. А., Брагина Е. Ю., Жалсанова И. Ж. и др. Эффект полиморфизма генов IL10 (rs1800872) и CXCL10 (rs4386624, rs4256246) в развитии инфекционных заболеваний вирусной и бактериальной природы // Науч. результаты биомед. исслед. 2019. Т. 5, № 4. С. 32–43.
3. Onishchenko N. V., Riabokon Yu. Yu., Abramov A. V. The Role of Interleukin-10 and Its Encoding Gene Polymorphism Influence on the Course of Infections Caused by Varicella-Zoster Virus // Zaporozhye Medical Journal. 2020. Vol. 22, No. 1 (118). P. 66–71.
4. Симбирцев А. С. Иммунофармакологические аспекты системы цитокинов // Бюл. сиб. медицины. 2019. Т. 18, № 1. С. 84–95.
5. Симбирцев А. С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека. СПб. : Фолиат, 2018. 512 с.
6. Цыган А. М., Иванов Т. А., Камилова Е. А. и др. Генетический полиморфизм иммуногенной сигнальной системы // Журн. инфектологии. 2011. Т. 3, № 2. С. 21–27.
7. Bezold V., Rosenstock P., Scheffler J. et al. Glycation of Macrophages Induces Expression of Pro-Inflammatory Cytokines and Reduces Phagocytic Efficiency // Aging. 2019. Vol. 11, Is. 14. P. 5258–5275.
8. Lang T. A., Altman D. G. Statistical Analyses and Methods in the Published Literature: The SAMPL Guidelines // Medical Writing. 2016. Vol. 25, Is. 3. P. 31–36.
9. Криволуцкая Т. А., Емельянова А. Н., Емельянов А. С. и др. Роль некоторых генетических полиморфизмов IL-10 в развитии ветряной оспы у военнослужащих // Молекуляр. медицина. 2022. Т. 20, № 1. С. 59–64.
10. Мудров В. А. Алгоритмы статистического анализа качественных признаков в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS // Забайкал. мед. вестн. 2020. № 1. С. 151–163.
11. Мудров В. А. Алгоритмы применения ROC-анализа в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS // Забайкал. мед. вестн. 2021. № 1. С. 148–153.
12. Смольникова М. В., Смирнова С. В., Тютина О. С. Полиморфизм генов цитокинов при атопической бронхиальной астме // Сиб. мед. обозрение. 2013. № 2 (80). С. 3–9.
13. Емельянова А. Н., Витковский Ю. А. Полиморфизм генов цитокинов ИЛ2 (T330G), ИЛ10 (C819T) и ИЛ10 (G1082A) при хроническом вирусном гепатите С // Молекуляр. медицина. 2013. № 3. С. 41–44.
14. Чупрова Г. А., Емельянова А. Н., Емельянов А. С. и др. Полиморфизм промотора гена интенрейкина-2 (T330G) и показатель лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии при гриппе А(H3N2) // Журн. инфектологии. 2022. Т. 14, № 1. С. 125–130.

REFERENCES

1. Bekenova N. B., Grzhibovsky A. M., Mukovozova L. A. Association of Polymorphisms of Genes of IL1B (rs1143627), IL10 (rs1800896), IL17A (rs2275913, rs8193036) with Infectious Diseases Including Erysipelas // Science & Healthcare. 2016. No. 4. P. 104–118. (In Russian).
2. Goncharova I. A., Bragina E. Yu., Zhalsanova I. Zh. et al. Effect of IL10 (rs1800872) and CXCL10 (rs4386624, rs4256246) Genes Polymorphism in the Development of Viral and Bacterial Infectious Diseases // Research Results in Biomedicine. 2019. Vol. 5, No. 4. P. 32–43. (In Russian).
3. Onishchenko N. V., Riabokon Yu. Yu., Abramov A. V. The Role of Interleukin-10 and Its Encoding Gene Polymorphism Influence on the Course of Infections Caused by Varicella-Zoster Virus // Zaporozhye Medical Journal. 2020. Vol. 22, No. 1 (118). P. 66–71.
4. Simbirtsev A. S. Immunopharmacological Aspects of the Cytokine System // Bulletin of Siberian Medicine. 2019. Vol. 18, No. 1. P. 84–95. (In Russian).
5. Simbirtsev A. S. Tsitokiny v patogeneze i lechenii zabolevanii cheloveka. St. Petersburg : Foliat, 2018. 512 p. (In Russian).
6. Tsygan A. M., Ivanov T. A., Kamilova E. A. et al. Genetic Polymorphism of Immunogenic Signaling System // Journal Infectology. 2011. Vol. 3, No. 2. P. 21–27. (In Russian).
7. Bezold V., Rosenstock P., Scheffler J. et al. Glycation of Macrophages Induces Expression of Pro-Inflammatory Cytokines and Reduces Phagocytic Efficiency // Aging. 2019. Vol. 11, Is. 14. P. 5258–5275.
8. Lang T. A., Altman D. G. Statistical Analyses and Methods in the Published Literature: The SAMPL Guidelines // Medical Writing. 2016. Vol. 25, Is. 3. P. 31–36.
9. Krivolutskaya T. A., Emelyanova A. N., Emelyanov A. S. et al. The Role of Some Genetic Polymorphisms of IL-10 in the Development of Varicella in Military Personnel // Molecular Medicine. 2022. Vol. 20, No. 1. P. 59–64. (In Russian).
10. Mudrov V. A. Statistical Analysis Algorithms of Qualitative Features in Biomedical Research Using the SPSS Software Package // The Transbaikalian Medical Bulletin. 2020. No. 1. P. 151–163. (In Russian).
11. Mudrov V. A. ROC Curve Analysis Algorithm in Biomedical Research Using SPSS Software Package // The Transbaikalian Medical Bulletin. 2021. No. 1. P. 148–153. (In Russian).
12. Smolnikova M. V., Smirnova S. V., Tyutina O. S. Polymorphism of Genes Cytokines in Atopic Asthma // Siberian Medical Review. 2013. No. 2 (80). P. 3–9. (In Russian).
13. Emelyanova A. N., Vitkovsky Yu. A. Polymorphism of Cytokine Genes IL-2 (T330G), IL-10 (S819T) and IL-10 (G1082A) in Chronic Viral Hepatitis C // Molecular Medicine. 2013. No. 3. P. 41–44. (In Russian).
14. Chuprova G. A., Emelyanova A. N., Emelyanov A. S. et al. Interleukin-2 Gene Promoter Polymorphism (T330G) and Lymphocyte Platelet Adhesion in Influenza A(H3N2) // Journal Infectology. 2022. Vol. 14, No. 1. P. 125–130. (In Russian).

15. Лошкова Е. В., Пономаренко Ю. Б., Кондратьев Е. И. и др. Генетическая регуляция цитокинового воспаления при рнкогематологических заболеваниях // Перм. мед. журнал. 2022. Т. 39, № 1. С. 47–65.
16. Allegra A., Musolino C., Tonacci A. et al. Clinico-Biological Implications of Modified Levels of Cytokines in Chronic Lymphocytic Leukemia: A Possible Therapeutic Role // Cancers. 2020. Vol. 12, Is. 2. P. 524.
17. Zhu N., Hou J., Wu Y. et al. Identification of Key Genes in Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis Based on Bioinformatics Analysis // Medicine. 2018. Vol. 97, Is. 22. P. e10997.
18. Нариманова Г. В., Гулиев М. Р., Шахвердиева И. Д. и др. Сравнительная оценка цитокиновой продукции при физиологической и осложнённой TORCH-инфекциями беременности // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019. Т. 18, № 5. С. 61–65.

15. Loshkova E. V., Ponomarenko Yu. B., Kondratyev E. I. et al. Genetic Regulation of Cytokine Inflammation in Oncohematological Diseases // Perm Medical Journal. 2022. Vol. 39, No. 1. P. 47–65. (In Russian).
16. Allegra A., Musolino C., Tonacci A. et al. Clinico-Biological Implications of Modified Levels of Cytokines in Chronic Lymphocytic Leukemia: A Possible Therapeutic Role // Cancers. 2020. Vol. 12, Is. 2. P. 524.
17. Zhu N., Hou J., Wu Y. et al. Identification of Key Genes in Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis Based on Bioinformatics Analysis // Medicine. 2018. Vol. 97, Is. 22. P. e10997.
18. Narimanova G. V., Guliev M. R., Shakhverdieva I. D. et al. A Comparative Assessment of Cytokine Production in Uncomplicated Pregnancy and Pregnancy Complicated by TORCH Infections // Gynecology, Obstetrics and Perinatology. 2019. Vol. 18, No. 5. P. 61–65. (In Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ
Т. А. Криволуцкая – аспирант, врач-инфекционист высшей категории.
А. Б. Макаров – кандидат медицинских наук, преподаватель.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS
T. A. Krivolutskaya – Postgraduate, Infectious Disease Specialist of the Highest Category.
A. B. Makarov – Candidate of Sciences (Medicine), Lecturer.

Научная статья
УДК 616-018.2-007-053.2
doi: 10.34822/2304-9448-2022-4-75-80

АМИНОКИСЛОТНЫЙ СОСТАВ МОЧИ У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ЯКУТИИ

Мария Артемовна Нохсорова[1]✉, Наталья Владимировна Борисова[2], Аэлита Михайловна Аммосова[3]
[1, 2, 3]Северо-Восточный федеральный университет им. М. К. Аммосова, Якутск, Россия
[1]mnokhsorova@mail.ru✉, https://orcid.org/0000-0002-3542-4052
[2]borinat@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-9583-3424
[3]aelmma@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-2469-2342

Аннотация. Цель – изучение уровня аминокислот в моче у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. **Материалы и методы.** В исследование были включены 105 детей: 57 основной группы детей с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани и 48 детей контрольной группы. Оценку уровня аминокислот в моче проводили с помощью газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектором Agilent GC 7820/MSD 5975. Статистический анализ выполнен с использованием программы SPSS, версия 22. **Результаты.** В результате проведенного исследования у детей с разной выраженностью синдрома дисплазии соединительной ткани было выявлено повышенное содержание оксипролина в составе свободных аминокислот и в составе связанных аминокислот в белках мочи, что может свидетельствовать о пищевых и метаболических нарушениях.

Ключевые слова: соединительная ткань, аминокислоты, моча, дети, недифференцированная форма синдрома дисплазии соединительной ткани, питание, нехватка витаминов

Шифр специальности: 3.3.3 Патологическая физиология.

Для цитирования: Нохсорова М. А., Борисова Н. В., Аммосова А. М. Аминокислотный состав мочи у детей с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани, проживающих в Якутии // Вестник СурГУ. Медицина. 2022. № 4 (54). С. 75–80. DOI 10.34822/2304-9448-2022-4-75-80.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы особую актуальность приобретают исследования, связанные с метаболическими нарушениями соединительной ткани (СТ), в частности у детей. Наибольшее количество СТ в организме человека содержат кости, сухожилия, связки и хрящи, которые выполняют главным образом опорно-двигательную функцию. Мезенхимальное происхождение в человеческом организме имеют кровь, кровеносные сосуды, гладкие мышцы и различные компоненты структур органов, а клетки и межклеточные вещества составляют СТ, что придает прочность и эластичность [1].

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) – это генетически обусловленная аномалия развития мезенхимального матрикса организма, приводящая к снижению прочности соединительной ткани органов и систем [2]. ДСТ – это полигенно наследуемая аномалия обмена веществ, суть которой заключается в нарушении формирования и созревания структур СТ организма вследствие генетически обусловленного дефекта ферментных систем [3], что приводит к развитию диспластических изменений тканей, возникновению заболеваний опорно-двигательного аппарата и внутренних органов [1].

Формы ДСТ принято разделять на дифференцированные и недифференцированные. К дифференцированной форме ДСТ относят синдромы Марфана, Элерса – Данло, Стиклера, несовершенный остеогенез и др. При дифференцированной ДСТ имеется определенный генный дефект синтеза коллагена. Именно коллагеновые волокна придают СТ прочность и позволяют растягиваться, а эластические волокна возвращают ткань в исходное положение после ее растяжения [1]. Установлено, что чаще всего у детей встречаются недифференцированные формы ДСТ, более того, гипермобильность суставов чаще всего встречается в детском возрасте, причем на школьный возраст приходится от 8 до 39 %, а в целом в популяции – у 20 % и более детей [4]. Распространенность недифференцированной формы ДСТ также зависит от возраста, пола и этнической принадлежности и снижается с возрастом. Девочки, как правило, более гипермобильны чем мальчики, а дети азиатского происхождения более гипермобильны чем дети европеоидной расы [5]. ДСТ имеет полигенную мультифакторную природу [2].

У многих больных с синдромом недифференцированной ДСТ, в том числе у детей с данной патологией очень часто обнаруживается нарушенный синтез важнейшего гликопротеина-коллагена, который является составляющей основой СТ организма человека. Наруше-

ние синтеза коллагена приводит к изменению содержания таких аминокислот, как оксипролин и гидроксипролин в различных биологических жидкостях (сыворотке крови, моче, желудочном соке, синовиальной жидкости).

В процессе гидроксилирования пролина и лизина в клетке образуются производные аминокислот – гидроксипролин и гидроксилизин, которые играют существенную роль в функциональном состоянии основных внеклеточных белков СТ. При ДСТ динамическое равновесие аминокислот нарушается, и изменение содержания отдельных аминокислот является специфичным для данного патологического состояния.

Цель – исследование содержания свободных аминокислот в моче и связанных аминокислот в белках мочи с помощью хромато-масс-спектрометрии у детей якутской этнической группы с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани, проживающих в экстремальных климатических условиях многолетней мерзлоты.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в соответствии со всеми этическими стандартами и нормами (Хельсинкская декларация, 1969 г., 2013 г.). Локальным биомедицинским этическим комитетом ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет» (г. Якутск, Россия) одобрен протокол исследования от 18.10.2017 № 11 [6]. Перед включением детей в исследование было получено информированное согласие родителей (или законных представителей). Всего для исследования были отобраны 105 детей якутской этнической группы, из которых 48 детей составили контрольную группу, 57 детей с синдромом недифференцированной ДСТ – основную группу. Возраст детей на момент исследования составлял от 10 до 17 лет (средний возраст – 13,75 года (12,05; 15,45) с разной степенью выраженности ДСТ. Верификация синдрома ДСТ проводилась при помощи оценочных таблиц, включающих фенотипические признаки [7]. Состояние здоровья подростков оценивали по данным медицинской карты (форма 026). Для аминокислотного анализа отбиралась утренняя, средняя порция мочи пациентов. Для сбора мочи использовали стерильные вакуумные пробирки без наполнителя объемом 9 мл (МиниМед, Россия). Полученные образцы мочи перед анализом пропускали через бумажный фильтр. Анализ аминокислот мочи: аланин (Ala), аспарагин (Asn), аспартат (Asp), глутамат (Glu), глицин (Gly), изолейцин (Ile), лейцин (Leu), лизин (Lys), метионин (Meth), орнитин (Orn), фенилаланин (Phe), пролин (Pro), серин (Ser), треонин (Thr), триптофана (Trp), валина (Val), 2-аминомалоновая кислота, 5-оксипролин, гидроксипролин, L-5-гидрокситриптофан, гидрокситриптофан, тирозин, норлейцин, цистеин (Cys), орнитин (Orn) определяли с помощью газожидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (ГХ-МС) Agilent 7820/5975 (Agilent technologies, США).

Определение содержания связанных аминокислот в белках мочи. 1,5 мл пробы помещали в пробирку Eppendorf вместимостью 2 мл, добавляли 0,5 мл 40 %-го раствора трихлоруксусной кислоты (ТХУ) и помещали на шейкер на 10 мин. Для отделения белков, выпадающих при этом в осадок, пробирки помещали в микроцентрифугу Eppendorf MiniSpin и подвергали центрифугированию при 13 600 об/мин в течение 5 мин. Супернатант аккуратно сливали. Белковый осадок промывался от трихлоруксусной кислоты (ТХУ), для чего к нему добавляли 1 мл смеси метанола и диэтилового эфира (объемные пропорции 1:1), пробирка подвергалась встряхиванию в течение 1 мин, после чего ее центрифугировали с последующим аккурат-

Original article

URINE AMINO ACID PROFILING IN YAKUTIAN CHILDREN WITH UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

Mariya A. Nokhsorova[1]✉, Natalya V. Borisova[2], Aelita M. Ammosova[3]

[1, 2, 3]North-Eastern Federal University named after M. K. Ammosov, Yakutsk, Russia

[1]mnokhsorova@mail.ru✉, https://orcid.org/0000-0002-3542-4052

[2]borinat@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-9583-3424

[3]aelmma@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-2469-2342

Abstract. The study aims to analyze the urine amino acids level in children with undifferentiated connective tissue dysplasia. **Materials and methods.** The study included 105 children divided into two groups: the main group (57 children with undifferentiated connective tissue dysplasia) and the control group (48 children). The level of urine amino acids was assessed using a gas chromatography-mass spectrometric detector (Agilent GC 7820/MSD 5975). Statistical analysis was performed using SPSS Statistics 22. **Results.** As a result of the study, increased hydroxyproline in free amino acids and bound acids in urine proteins was found in children with undifferentiated connective tissue dysplasia, which may indicate nutritional and metabolic disorders.

Keywords: connective tissue, amino acids, urine, children, undifferentiated connective tissue dysplasia, nutrition, vitamins deficiency

Code: 3.3.3. Pathophysiology.

For citation: Nokhsorova M. A., Borisova N. V., Ammosova A. M. Urine Amino Acid Profiling in Yakutian Children with Undifferentiated Connective Tissue Dysplasia // Vestnik SurGU. Medicina. 2022. No. 4 (54). P. 75–80. DOI 10.34822/2304-9448-2022-4-75-80.

ным сливанием супернатанта. Операция повторялась трижды. Для гидролиза белков к осадку добавляли 1 мл 6 М раствора соляной кислоты. Смесь выдерживали 4 ч при 100 °С, после чего подвергали лиофильному осушению. Сухой остаток переносили с помощью добавления 1 мл метанола в стеклянные виалы для последующего силирования, проводившегося путем добавления 50 мкл пиридина (с трикозаном в качестве внутреннего стандарта) и 50 мкл бис-(триметилсилил)-трифторацетамида (BSTFA) и нагревания полученной смеси в закрытой виале при 100 °С в течение 15 мин. Затем виалы помещали в хромато-масс-спектрометр ГХ-МС Agilent 7820/5975 (Agilent technologies, США) для анализа.

Определение содержания свободных аминокислот в моче. Для определения содержания свободных аминокислот в такой сложной матрице, которую представляет моча, был использован с некоторыми модификациями метод твердофазной экстракции [8].

Подготовка твердофазных концентрирующих патронов. Для твердофазной экстракции использовались концентрирующие обращенно-фазные патроны Диапак С16. Этап подготовки твердой фазы заключался в следующем: через патрон пропускали 1 мл метанола, затем 2 мл смешанного раствора Na2HPO4 концентрацией 50 ммоль/л и 0,1 ммоль/л ЭДТА, далее через патрон пропускали 2 мл 0,1 %-го раствора трифторуксусной кислоты (ТФУ).

1 мл пробы помещали в пробирку Eppendorf вместимостью 2 мл. Для осаждения белков добавляли 0,25 мл 40 %-го раствора ТХУ. Смесь помещали на шейкер на 10 мин. Для отделения белков, выпадающих при этом в осадок, пробирки помещали в микроцентрифугу Eppendorf MiniSpin и подвергали центрифугированию при 13 600 об/мин в течение 5 мин. Отбирали 0,8 мл супернатанта, переносили в другую пробирку, в которую также добавляли 0,2 мл 40 %-го раствора ТХУ и тщательно перемешивали. В подготовленный концентрирующий патрон вводили 50 мкл полученной смеси. Промывание патрона производили путём пропускания через него 2 мл 0,1 % раствора ТФУ. Извлечение аминокислот выполнялось путём пропускания через патрон 2 мл 10 %-го раствора метанола. Раствор, содержащий извлечённые аминокислоты, подвергали лиофильному осушению, а полученный сухой остаток переносили с помощью добавления 1 мл метанола в стеклянные виалы для последующего силирования, проводившегося путем добавления 50 мкл пиридина (с трикозаном в качестве внутреннего стандарта) и 50 мкл бис-(триметилсилил)-трифторацетамида (BSTFA) и нагревания полученной смеси в закрытой виале при 100 °С в течение 15 мин. Затем, виалы помещали в хромато-масс-спектрометр ГХ-МС Agilent 7820/5975 (Agilent technologies, США) для анализа.

Статистическая обработка. В таблицах представлены средние данные (Me) с планками погрешностей [Q1; Q3] из трех аналитических повторов. Статистическую обработку экспериментальных данных проводили с помощью пакета статистического анализа в среде Microsoft Office Excel 2017 и с помощью программы SPSS, версия 22. Для сравнения групп использовали критерий Манна – Уитни. Ранговая корреляция проводилась по методу Спирмена. Статистически значимыми считались различия при уровне ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о том, что дети с недифференцированной ДСТ характеризуются существенно отличающимся аминокислотным спектром в моче по сравнению со здоровыми детьми из контрольной группы (табл. 1). В частности, среди аминокислот, содержащихся в свободной форме в моче у детей основной группы статистически значимо выше были содержания Ser, Thr и 5-оксипролина ($p < 0,05$). Гидроксипролин в моче у здоровых детей отсутствовал. В сыворотке крови у детей с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, а также мочеполовой системы было выявлено повышенное содержание оксипролина. Повышение содержания оксипролина в крови выявлялось в период выраженных проявлений диспластикозависимой патологии внутренних органов [9]. Нужно отметить, что когда суточная экскреция оксипролина повышалась в моче, уровень содержание кератансульфатов резко падал, независимо от того, в какой системе организма преобладали изменения [9]. По данным Т. И. Кадуриной [4], увеличение концентрации гидроксипролина, лизина и пролина в крови сопровождается повышением содержания оксипролина в суточной моче, и данные изменения коррелируют с тяжестью нарушения СТ. В нашем исследовании повышенная экскреция с мочой свободного оксипролина прямо коррелирует с повышенным содержанием серина и треонина в моче ($r = 0,72$; $p < 0,05$).

Другим, не менее важным биологическим маркером нарушения соединительной ткани является гидроксипролин (Hydroxyproline), который составляет 12–14 % аминокислотных остатков коллагена. Гидроксипролин может входить также в состав С1-субкомпонента комплемента, пропептида проколлагена (5 % от общего состава аминокислот). Наименьшее количество данной аминокислоты были обнаружены в эластине и ацетилхолинэстеразе, что может искажать получаемые результаты в исследованиях, связанных с нарушением обмена веществ. Наибольшее повышение уровня гидроксипролина в моче было обнаружено при язвенной болезни, менее выраженное повышение – при обострении гастродуоденита и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей [9]. В нашем исследовании анализ фракций данной аминокислоты показал наличие в моче свободного гидроксипролина в основной группе детей (табл. 1), также данная аминокислота обнаруживалась в белках мочи – 0,2 мкг/мл (табл. 2). Наличие в суточной моче гидроксипролина свидетельствует о нарушении динамического равновесия между деструкцией и биосинтезом коллагена в сторону относительного превалирования процессов его деградации у пациентов с дисплазией соединительной ткани. В нашем исследовании лидирующее место в структуре нарушений пищеварительного тракта у детей основной группы принадлежит изменениям со стороны желчного пузыря. В рамках проведенного исследования установлено: у 84 % детей основной группы обнаружены дискинезия желчевыводящих путей, деформация желчного пузыря; у 9 (23,7 %) – уплотнение стенок желчного пузыря, у троих – желчный пузырь S-образной формы.

Повышение уровня гидроксипролина у детей с ДСТ в настоящем исследовании соответствует и вполне согласуется с более ранними данными T. Vargason и соавт. [10], а также исследования повышенного уровня гидроксипролина в моче у детей с ДСТ по сравнению с обычно развивающимися детьми [11]. Учитывая

Таблица 1

Содержание свободных аминокислот в моче (мкг/мл) у детей контрольной группы и у детей основной группы с разной выраженностью дисплазии соединительной ткани

Аминокислоты	Контрольная группа (n = 48)		Основная группа (n = 57)	
	Me [Q1; Q3]	[мин. – макс.]	Me [Q1; Q3]	[мин. – макс.]
Ala	0,37 [0,29; 0,45]	0,01–0,39	0,42 [0,30; 0,54]	0,01–4,20
Gly	0,20 [0,11; 0,29]	0,01–1,01	0,25 [0,16; 0,34]	0,01–2,68
Val	0,19 [0,15; 0,23]	0,01–0,22	0,23 [0,15; 0,31]	0,01–2,20
Leu	0,13 [0,07; 0,19]	0,00–0,47	0,10 [0,05; 0,15]	0,00–1,09
Ile	0,29 [0,17; 0,41]	0,00–0,51	0,23 [0,14; 0,32]	0,01–2,02
Ser	0,98 [0,81; 1,07]	0,01–1,90	1,36 [1,26; 1,46]*	0,02–15,45
Thr	0,19 [0,12; 0,26]	0,00–1,95	0,34 [0,30; 0,34]*	0,01–3,45
2-аминомалоновая кислота	0,65 [0,57; 0,73]*	0,00–0,95	0,43 [0,40; 0,46]	0,01–4,28
5-оксипролин	0,05 [0,04; 0,06]	0,03–2,01	1,13 [1,08; 1,18]*	0,02–10,04
Asn	0,20 [0,13; 0,27]	0,00–1,01	0,22 [0,18; 0,26]	0,00–2,17
Гидроксипролин	отсут.	отсут.	0,01 [0,01; 0,01]	0,00–0,29
Сумма	3,25 [2,29; 4,11]	0,25	4,72 [3,52; 5,72]	0,57

Примечание: 1 mg/ml TMS-производных эквивалентно 1 mg/ml трикозана (внутренний стандарт). Состав аминокислот среднее абсолютное содержание (Me) с планками погрешностей [Q1; Q3], число проб 3. Статистически значимыми считались различия при уровне *p < 0,05.

связь между уровнем гидроксипролина и повреждением коллагена, можно предположить нарушение метаболизма коллагена у детей с ДСТ в основной группе.

ГХ-МС анализ аминокислотного состава в белках мочи выявил присутствие 23 индивидуальных компонентов у детей из контрольной группы и 24 компонентов – основной. Абсолютное содержание связанных аминокислот было в 2,7 раза выше у детей основной группы по сравнению с контрольной (p < 0,05). Наиболее высокими показателями были Ser, Asp, Gly и Leu, содержание которых в моче превышало 3 мкг/мл (p < 0,05). Сравнительный анализ показал, что у детей основной группы содержание в моче связанного Asp было выше в 3,3 раза (p < 0,05), Ser – в 3 раза (p < 0,05).

У детей с недифференцированной ДСТ в утренней порции мочи показатели экскреции анализируемых аминокислот были статистически значимо выше (p < 0,05), чем в группе сравнения, что еще раз подчеркивает о перенасыщение мочи различными субстанциями и, как следствие, наличии данной патологии.

Проведен анализ пищевого рациона исследуемых групп. Большинство (80 %) детей основной группы часто употребляли в пищу простые углеводы, тогда как дети контрольной группы часто принимали молочные продукты. Аминокислотный анализ мочи показал, что дети, у которых в рационе питания были молочные продукты, экскреция с мочой ряда аминокислот (аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота, Ala, Gly, Val, Leu, Ser, Thr) была относительно ниже таковой у детей, не употреблявших эти продукты. Возможно это связано с тем, что входящие в состав молочных продуктов различные микроэлементы и витамины улучшают процесс усвоения указанных аминокислот организмом.

Валин является аминокислотой, которая отвечает за энергию в клетках мышц, он влияет на уровень серотонина в организме. Недостаток валина в организме ведет к расстройству координации движений, гиперестезии [12].

Некоторые исследования подтверждают, что при недостатке изолейцина в организме ребенка теряется мышечная масса, нарушаются функции почек и щитовидной железы. С помощью инструментального исследования органов мочевыделительной системы у 26 % детей основной группы было выявлено уплотнение стенок чашечно-лоханочной системы, и у троих детей поставлен диагноз дисметаболическая нефропатия, в то же время содержание изолейцина в моче в 4,3 раза превышало аналогичные показатели в контрольной группе (p < 0,05).

Глицин наряду с участием во многих метаболических процессах играет заметную роль при образовании СТ, и его дефицит может быть причиной нарушения структуры СТ. Известно, что он положительно влияет на деятельность нервной системы. При недостатке глицина появляется раздражительность, необоснованная тревога, повышенная возбудимость. Содержание данной аминокислоты в составе связанных аминокислот в белках мочи превышала в 3,6 раза у детей основной группы по сравнению с детьми контрольной группы (p < 0.05). В составе свободных аминокислот в моче данное соединение (Gly) статистически значимо не различалось между двумя исследуемыми группами.

В работе О. Н. Москалюк и соавт. [13] при исследовании у 81 ребенка с ДСТ метаболизма аминокислот в крови и моче у 73 детей (90,1 [86,8; 93,4] %) было выявлено изменение содержания пролина, который так

Таблица 2

Содержание связанных аминокислот в белках мочи (мкг/мл) у детей контрольной группы и у детей основной группы с разной выраженностью ДСТ

Аминокислоты	Контрольная группа (n = 48)		Основная группа (n = 57)	
	Me [Q1; Q3]	мин. – макс.	Me [Q1; Q3]	мин. – макс.
Val	0,88 [0,79; 0,97]	0,01–3,06	1,79 [1,60; 1,98]*	0,05–6,90
Ala	2,11 [1,13; 3,09]	0,01–6,36	4,81 [2,59; 7,03]	0,01–18,58
Gly	1,03 [0,19; 1,87]	0,09–3,26	3,75 [2,75; 4,75]*	0,46–15,19
Leu	1,01 [0,32; 1,70]	0,04–6,53	3,45 [1,85; 5,05]*	0,43–12,56
Pro	0,09 [0,08; 0,10]	0,00–2,04	1,10 [0,20; 2,00]*	0,00–5,08
Ser	2,89 [1,93; 3,85]	0,13–22,19	8,75 [5,15; 12,35]*	0,52–43,51
Iso	0,46 [0,41; 0,51]	0,00–5,74	1,98 [1,03; 2,93]*	0,00–8,79
Thr	1,04 [0,30; 1,78]	0,00–6,37	3,58 [1,69; 5,47]	0,00–11,88
Asp	2,02 [1,40; 2,64]	0,09–22,02	6,82 [4,48; 9,16]*	0,22–25,18
Glu	0,76 [0,67; 0,85]	0,03–3,09	1,94 [0,98; 2,90]*	0,09–10,84
2-аминомалоновая кислота	0,22 [0,21; 0,23]	0,02–0,65	0,38 [0,32; 0,44]*	0,07–1,23
Meth	0,35 [0,26; 0,44]	0,00–0,33	0,30 [0,18; 0,42]	0,00–1,89
5-оксипролин	1,05 [0,30; 1,80]	0,02–4,39	2,20 [2,11; 2,29]*	0,38–12,15
Гидроксипролин	0,06 [0,05; 0,07]	0,00–0,47	0,19 [0,12; 0,25]*	0,00–0,50
Phe	0,49 [0,40; 0,58]	0,00–3,75	1,59 [1,44; 1,74]*	0,00–4,99
L-5-гидрокситриптофан	0,09 [0,07; 1,01]	0,00–0,06	0,08 [0,07; 0,09]	0,00–0,46
Cys	0,06 [0,05; 0,07]	0,00–0,09	0,11 [0,02; 0,20]	0,00–1,81
Lys	0,95 [0,87; 1,03]	0,00–2,14	1,03 [0,98; 1,08]	0,00–6,62
Trp	0,14 [0,05; 0,23]	0,00–0,09	0,10 [0,05; 0,15]	0,00–1,29
Гидрокситритофан	0,03 [0,00; 0,07]	0,00–0,85	0,07 [0,01; 0,13]	0,00–1,07
Orn	0,42 [0,31; 0,53]	0,00–5,02	0,67 [0,55; 0,79]*	0,00–16,87
Тирозин	0,93 [0,48; 1,38]	0,00–2,21	1,71 [1,33; 2,09]	0,00–11,74
Норлейцин	отсут.	отсут.	0,01 [0,01; 0,01]	0,00–0,24
Сумма	17,08 [12,05; 22,11]	19,31	46,43 [37,48; 55,38]*	41,86

Примечание: 1 mg/ml TMS-производных эквивалентно 1 mg/ml трикозана (внутренний стандарт. Состав аминокислот в белках мочи среднее абсолютное содержание (Me) с планками погрешностей [Q1; Q3], число проб 3. Статистически значимыми считались различия при уровне *p < 0,05.

же, как и гидроксипролин входит в состав коллагена и эластина. В нашем исследовании содержание пролина статистически значимо было выше у детей с ДСТ по сравнению с контрольной группой, что отражает нарушение у них метаболизма в структурных компонентах соединительной ткани, что приводило к нарушению ее строения и функций.

Анализ аминокислот в моче позволяет оценить их качественный и количественный состав, получить информацию об имеющемся дисбалансе, что может свидетельствовать о пищевых и метаболических нарушениях, лежащих в основе большого числа заболеваний, в том числе нарушений, связанных с СТ. Следует отметить, что в моче снижение количества той или иной аминокислоты происходит раньше, чем в плазме крови. Учитывая эти обстоятельства и доступность исходного биоматериала, определение аминокислот в моче может быть рекомендовано для оценки ранних изменений аминокислотного состава и уточнения диагноза недифференцированной ДСТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение повышенного выделения различных аминокислот с мочой у детей с синдромом недифференцированная дисплазия соединительной ткани может внести вклад в понимание механизмов нарушения син-

теза белков в результате отсутствия (или недостатка) каких-либо аминокислот в рационе питания. С помощью физико-химического метода исследования (хромато-масс-спектрометрия) были выявлены значительные изменения в обмене веществ у детей якутской этнической группы. Показано, что изменения лабораторных показателей нередко выявляются на доклинических стадиях развития ДСТ и могут служить маркерами для ранней диагностики патологических состояний детей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Иванова И. И., Гнусаев С. Ф., Коваль Н. Ю. и др. Метаболические аспекты недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 2012. Т. 57, № 4–1. С. 103–111.
2. Золото Е. В. Дисплазия соединительной ткани – проблема в современной медицине // Университет. клиника. 2018. № 4 (29). С. 109–116.
3. Чемоданов В. В., Краснова Е. Е. Фибропластический диатез. Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы : Рос. сб. науч. тр. Вып. 2. М. ; Тверь ; СПб. : ПРЕ100, 2011. 416 с.
4. Кадурина Т. И., Горбунова В. Н. Дисплазия соединительной ткани : рук. для врачей. СПб. : Элби, 2009. 704 с.
5. Remvig L., Jensen D. V., Ward R. C. Epidemiology of General Joint Hypermobility and Basis for the Proposed Criteria for Benign Joint Hypermobility Syndrome: Review of the Literature // J Rheumatol. 2007. Vol. 34, Is. 4. P. 804–809.
6. Скальный А. В., Коробейникова Т. В., Скальный А. А. и др. Особенности сывороточной концентрации аминокислот у детей дошкольного возраста с расстройством аутистического спектра // Вопр. биолог., мед. и фармацевт. химии. 2020. Т. 23, № 2. С. 24–30. DOI 10.29296/25877313-2020-02-04.
7. Нохсорова М. А., Борисова Н. В., Аммосова А. М. Проявления недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей, проживающих в Республике Саха (Якутия), по результатам лабораторно-инструментальных исследований // Соврем. проблемы науки и образования. 2021. № 3. DOI 10.17513/spno.30896.
8. Leeuwenburgh C., Hansen P. A., Holloszy J. O., Heinecke J. W. Oxidized Amino Acids in the Urine of Aging Rats: Potential Markers for Assessing Oxidative Stress In Vivo // Am J Physiol. 1999. Vol. 276, No. 1. P. R128–R135. DOI 10.1152/ajpregu.1999.276.1.R128.
9. Рахматуллина З. А. Соединительнотканные дисплазии у детей с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта и органов мочевой системы : автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009. 24 с.
10. Vargason T., Kruger U., McGuinness D. L. et al. Investigating Plasma Amino Acids for Differentiating Individuals with Autism Spectrum Disorder and Typically Developing Peers // Res Autism Spectr Disord. 2018. Vol. 50. P. 60–72.
11. Liu A., Zhou W., Qu L. et al. Altered Urinary Amino Acids in Children with Autism Spectrum Disorders // Front Cell Neurosci. 2019. Vol. 13. P. 7. DOI 10.3389/fncel.2019.00007.
12. Мазанова Н. Н., Горелова Ю. Ж., Баканов М. И. и др. Оценка состояния аминокислотного спектра мочи у детей и подростков под влиянием молочного продукта «Формула Роста Стандарт» // Рос. мед. журн. 2018. № 24 (5). С. 242–248.
13. Москалюк О. Н., Чалая Л. Ф., Налетов А. В. Особенности метаболизма аминокислот у детей с дисплазией соединительной ткани // Медико-социал. проблемы семьи. 2020. Т. 25, № 4. С. 27–30.

REFERENCES

1. Ivanova I. I., Gnusaev S. F., Koval N. Yu. et al. Undifferentiated Connective Tissue Dysplasia in Children: Metabolic Aspects // Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2012. Vol. 57, No. 4–1. P. 103–111. (In Russian).
2. Zoloto E. V. Connective Tissue Dysplasia – A Problem in Modern Medicine // University Clinic. 2018. No. 4 (29). P. 109–116. (In Russian).
3. Chemodanov V. V., Krasnova E. E. Fibroplasticheskii diatez. Pediatricheskie aspekty displazii soedinitelnoi tkani. Dostizheniia i perspektivy : Russian Collection of Scientific Works. Is. 2. Moscow ; Tver ; St. Petersburg : PRE100, 2011. 416 p. (In Russian).
4. Kadurina T. I., Gorbunova V. N. Displaziia soedinitelnoi tkani : guidelines for medical officers. St. Petersburg : Elbi, 2009. 704 p. (In Russian).
5. Remvig L., Jensen D. V., Ward R. C. Epidemiology of General Joint Hypermobility and Basis for the Proposed Criteria for Benign Joint Hypermobility Syndrome: Review of the Literature // J Rheumatol. 2007. Vol. 34, Is. 4. P. 804–809.
6. Skalny A. V., Korobeynikova T. V., Skalny A. A. et al. Specific Features of Serum Amino Acid Concentration in Preschool Children with Autism Spectrum Disorder // Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry. 2020. Vol. 23, No. 2. P. 24–30. DOI 10.29296/25877313-2020-02-04. (In Russian).
7. Nokhsorova M. A., Borisova N. V., Ammosova A. M. Manifestations of Undifferentiated Connective Tissue Dysplasia in Children Living in the Republic of Sakha (Yakutia) as Results of Laboratory Instrumental Studies // Modern Problems of Science and Education. 2021. No. 3. DOI 10.17513/spno.30896. (In Russian).
8. Leeuwenburgh C., Hansen P. A., Holloszy J. O., Heinecke J. W. Oxidized Amino Acids in the Urine of Aging Rats: Potential Markers for Assessing Oxidative Stress In Vivo // Am J Physiol. 1999. Vol. 276, No. 1. P. R128–R135. DOI 10.1152/ajpregu.1999.276.1.R128.
9. Rakhmatullina Z. A. Soedinitelnotkannye displazii u detei s khronicheskimi zabolevaniiami zheludochno-kishechnogo trakta i organov mochevoi sistemy : Extended abstract of Cand. Sci. Dissertation (Medicine). Moscow, 2009. 24 p. (In Russian).
10. Vargason T., Kruger U., McGuinness D. L. et al. Investigating Plasma Amino Acids for Differentiating Individuals with Autism Spectrum Disorder and Typically Developing Peers // Res Autism Spectr Disord. 2018. Vol. 50. P. 60–72.
11. Liu A., Zhou W., Qu L. et al. Altered Urinary Amino Acids in Children with Autism Spectrum Disorders // Front Cell Neurosci. 2019. Vol. 13. P. 7. DOI 10.3389/fncel.2019.00007.
12. Mazanov N. N., Gorelova Yu. Zh., Bakanov M. I. et al. Changing the Amino Acid in the Urine of Children of Children and Adolescents under the Influence of Milk "Formula Rosta Standart" // Medical Journal of the Russian Federation. 2018. No. 24 (5). P. 242–248. (In Russian).
13. Moskalyuk O. N., Chalaya L. F., Naletov A. V. Features of Amino Acid Metabolism in Children with Connective Tissue Dysplasia // Medical and Social Problems of Family. 2020. Vol. 25, No. 4. P. 27–30. (In Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ
М. А. Нохсорова – ассистент.
Н. В. Борисова – доктор медицинских наук, профессор.
А. М. Аммосова – кандидат медицинских наук, доцент.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS
M. A. Nokhsorova – Assistant Professor.
N. V. Borisova – Doctor of Sciences (Medicine), Professor.
A. M. Ammosova – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor.

Научная статья
УДК 616-092.6
doi: 10.34822/2304-9448-2022-4-81-86

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНА ACE (RS4646994) СО СНИЖЕНИЕМ ФИЗИЧЕСКОЙ РАБОТОСПОСОБНОСТИ У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ ВОЗДУШНО-КОСМИЧЕСКИХ СИЛ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Василий Николаевич Цыган[1], Алексей Викторович Лемещенко[2]✉,
Александра Евгеньевна Трандина[3], Олег Алексеевич Мигутин[4], Алексей Евгеньевич Ким[5]
[1, 2, 3, 4, 5]Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия
[1]vn-t@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-1199-0911
[2]lav_1981@mail.ru✉, https://orcid.org/0000-0001-6786-2332
[3]sasha-trandina@rambler.ru, https://orcid.org/0000-0003-1875-1059
[4]leonleg@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0003-4908-552X
[5]alexpann@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-4591-2997

Аннотация. Цель – оценить ассоциацию полиморфных вариантов гена ACE (rs4646994) со снижением физической работоспособности у военнослужащих Воздушно-космических сил Российской Федерации в условиях полярной гипоксии. **Материалы и методы.** Обследовано 295 военнослужащих, проходящих службу в различных климатогеографических поясах. Полиморфизмы гена определяли методом полимеразной цепной реакции. Генотипирование образцов проводилось в режиме реального времени на амплификаторе «ДТпрайм». Оценка значимости различий средних значений количественных показателей, имеющих нормальное распределение, между тремя независимыми группами производилась при помощи однофакторного дисперсионного анализа. Для переменных, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический тест Краскела – Уоллиса. **Результаты.** Установленная ассоциация между снижением физической работоспособности у военнослужащих и гомозиготным генотипом I/I гена ACE (rs4646994) составила 17,1 % в т. ч.: с генотипом I/I гена ACE (rs4646994) и стажем службы до 5 лет – у 9,1 %; с генотипом D/D и стажем службы более 10 лет – у почти 60 %. Из всех изученных генотипов гена ACE (rs4646994) наиболее благоприятным является генотип D/D, который ассоциирован с наименьшим снижением физической работоспособности и наибольшим стажем службы у военнослужащих в условиях полярной гипоксии.

Ключевые слова: Арктика, ген ACE (rs4646994), географическая широта, полярная гипоксия, физическая работоспособность

Финансирование: исследование было проведено при поддержке РФФИ, грант № 20-013-00121а.

Шифр специальности: 3.3.3. Патологическая физиология.

Для цитирования: Цыган В. Н., Лемещенко А. В., Трандина А. Е., Мигутин О. А., Ким А. Е. Ассоциация полиморфных вариантов гена ACE (rs4646994) со снижением физической работоспособности у военнослужащих Воздушно-космических сил Российской Федерации // Вестник СурГУ. Медицина. 2022. № 4 (54). С. 81–86. DOI 10.34822/2304-9448-2022-4-81-86.

ВВЕДЕНИЕ

Интерес к изучению влияния географической широты на организм человека проявляют многие ученые [1, 2]. Исследования свидетельствуют, что неблагоприятные климатогеографические условия современных театров военных действий, являясь неустранимым геофизическим фоном, во многом ограничивают не только возможности применения боевого оружия и военной техники, но и существенным образом влияют на выполнение боевых приёмов и действий личным составом частей и подразделений, дислоцированных в районах Крайнего Севера [3].

Генетические маркеры, которые могли бы способствовать благоприятной длительной адаптации организма человека в условиях Крайнего Севера, в настоящее время не идентифицированы [4]. Потенциальные гены-кандидаты могут быть найдены в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС), играющей ключевую роль в регуляции сердечной и сосудистой физиологии. В то же время, гипоксия в условиях Крайнего Севера оказывает прямое влияние на ангиотензинпревращающий фермент (ACE) и РААС. Уменьшение парциального давления кислорода (pO2) в воздухе, поступающем в организм, и нарастание объема легочной вентиляции [5] при гипобарической экзогенной гипоксии в арктическом поясе индуцирует адаптивные перестройки в сердечно-сосудистой,

центральной нервной системах, характеризующиеся недостаточностью биологического окисления. Максимальное потребление кислорода (МПК) и стандартная мера аэробной способности представляет собой многофакторный фенотип, на который влияют генетические и экологические факторы. Генотипы ACE никогда не ассоциировались с выносливостью в нетренированном состоянии. Любой эффект, по-видимому, требует периода взаимодействия генов и окружающей среды. Высокий уровень аэробной подготовки является существенным, но не единственным требованием для выносливости [6]. Важнейшим экологическим фактором в определении МПК является регулярная физическая активность [7]. Снижение выносливости и работоспособности вне нагрузок считается патологическим. В исследовании проведена оценка ассоциации гена ACE с физической работоспособностью человека, которая сильно зависит от генетических факторов.

Цель – оценить ассоциацию полиморфных вариантов гена ACE (rs4646994) со снижением физической работоспособности у военнослужащих Воздушно-космических сил Российской Федерации в условиях полярной гипоксии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для исследования популяционной ассоциации с генотипами ACE необходима однородная когорта субъектов [8]. В исследовании приняли участие 295 военнослужащих мужского пола, проходящих службу по контракту в различных климатогеографических условиях: в арктическом поясе (группа 1) – 100 человек; в среднем поясе (группа 2) – 100 человек; в условиях среднегорья субтропического пояса (группа 3) – 95 человек, средний возраст в группах 34 года без статистических различий. Все обследуемые были проинформированы об участии в исследовании и дали на него свое согласие. Проведены сбор и детализация жалоб, общий анамнез каждого участника. В пробирки с антикоагулянтом этилендиаминтетрауксусной кислоты брали венозную кровь и проводили экстракцию

Original article

ASSOCIATION OF POLYMORPHIC VARIANTS OF THE ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME GENE (RS4646994) WITH A DECREASE IN PHYSICAL PERFORMANCE IN SERVICEMEN OF THE AEROSPACE FORCES OF THE RUSSIAN FEDERATION

Vasiliy N. Tsygan[1], Aleksey V. Lemeshchenko[2]✉, Aleksandra E. Trandina[3], Oleg A. Migutin[4], Aleksey E. Kim[5]

[1, 2, 3, 4, 5]Military Medical Academy named after S. M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

[1]vn-t@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-1199-0911

[2]lav_1981@mail.ru✉, https://orcid.org/0000-0001-6786-2332

[3]sasha-trandina@rambler.ru, https://orcid.org/0000-0003-1875-1059

[4]leonleg@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0003-4908-552X

[5]alexpann@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-4591-2997

Abstract. The study aims to evaluate the association of polymorphic variants of the angiotensin-converting enzyme gene (rs4646994) with a decrease in physical performance in servicemen of the Aerospace Forces of the Russian Federation with hypoxia. **Materials and methods.** 295 male military personnel serving in various climatic and geographic zones were examined. Polymorphisms of the gene were determined by polymerase chain reaction. The DT-Prime amplifier enabled real-time genotyping of gene samples. The significance of the differences in the mean values of quantitative indicators with normal distributions was assessed in three independent groups by the analysis of variance. The non-parametric Kraskal–Wallis test assessed those variables with abnormal distributions. **Results.** The I/I homozygous genotype of the angiotensin-converting enzyme gene (rs4646994) association with a decrease in the physical performance of servicemen of the Aerospace Forces of the Russian Federation was registered as 17.1 %, in particular: 9.1 % of servicemen with the I/I genotype and less than 5-year service; up to 60 % of those with the D/D genotype and more than 10-year service. The D/D genotype was found to be the most advantageous of the angiotensin-converting enzyme gene (rs4646994) genotypes studied, with less decrease in physical performance and more possibilities for long-term military service in hypoxic conditions.

Keywords: Arctic, ACE gene (rs4646994), geographic latitude, polar hypoxia, physical performance

Funding: the study was supported by the Russian Foundation for Basic Research, grant No. 20-013-00121a.

Code: 3.3.3. Pathophysiology.

For citation: Tsygan V. N., Lemeshchenko A. V., Trandina A. E., Migutin O. A., Kim A. E. Association of Polymorphic Variants of the Angiotensin-Converting Enzyme Gene (rs4646994) with a Decrease in Physical Performance in Servicemen of the Aerospace Forces of the Russian Federation // Vestnik SurGU. Medicina. 2022. No. 4 (54). P. 81–86. DOI 10.34822/2304-9448-2022-4-81-86.

нуклеиновых кислот с последующим генотипированием для выявления полиморфизма rs4646994 гена ACE на амплификаторе RT-PCR. Технической базой для проведения математической и статистической обработки служил персональный компьютер Mac OS. Базу данных формировали в электронных таблицах при помощи программы Microsoft Excel 2019. Статистическую обработку данных производили с использованием IBM SPSS Statistics, версия 26. Проверка всех количественных показателей проведена с помощью критерия Шапиро – Уилка. Описание признаков выполнено при определении среднего арифметического значения и стандартного отклонения. Для качественных данных основной характеристикой являлось число объектов с данным конкретным значением критерия и проценты как относительное долевое выражение от общего числа объектов в группах по столбцу. Оценка значимости различий средних значений количественных показателей, имеющих нормальное распределение между тремя группами, произведена при помощи однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Для переменных, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический тест Краскела – Уоллиса. Проверка гипотезы о происхождении групп, сформированных по качественному признаку из одной и той же популяции, проводилась на основе построения таблиц сопряженности наблюдаемых и ожидаемых частот с применением критерия Хи-квадрат Пирсона. Различия признавались значимыми, если двусторонний показатель p-value был меньше 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследований показали неравномерное распределение генотипов гена ACE у военнослужащих, проходящих службу в различных климатогеографических поясах (табл. 1).

При анализе жалоб у военнослужащих на состояние здоровья установлено, что наиболее часто жалобы на ухудшение состояния здоровья встречаются у военнослужащих в арктическом поясе (до 31 %) по сравнению с военнослужащими в среднем и субтропическом климатогеографических поясах (11–13 % соответственно) (табл. 2).

Преимущественно выделяются следующие жалобы: нарушение сна (до 16 %), одышка (до 6 %), утомление (до 3 %), снижение физической (до 23 %) и умственной (до 10 %) работоспособности. При сравнении жалоб военнослужащих с генотипами гена ACE ассоциация между снижением физической работоспособности и гомозиготным генотипом I/I гена ACE (табл. 3, рис. 1) составила 17,1 %, с генотипом I/D – 6,6 %, с генотипом D/D – 9,6 %.

По стажу военной службы по генотипам гена ACE: с генотипом I/D и D/D в пределах 5 лет – 22,6 % и 18,3 % военнослужащих соответственно; с генотипом I/I и стажу до 5 лет – 9,1 % военнослужащих; с генотипом D/D и стажу более 10 лет – почти 60 %, стажу от 5 до 10 лет – 22,5% военнослужащих.

Установлено влияние полярных районов Северного полушария на организм человека, который проявился максимальным снижением физической работоспособности у военнослужащих и генотипом I/I (17,1 %) (рис. 1), стаж службы которых в условиях Арктики составил до 5 лет (9,1 %) (рис. 2).

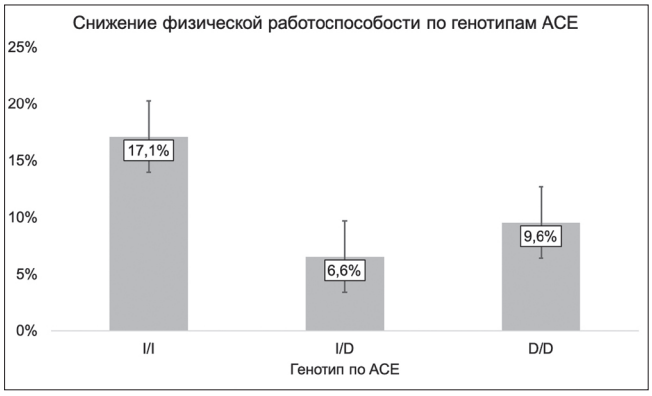


Рис. 1. Снижение физической работоспособности по генотипам гена ACE (rs4646994)

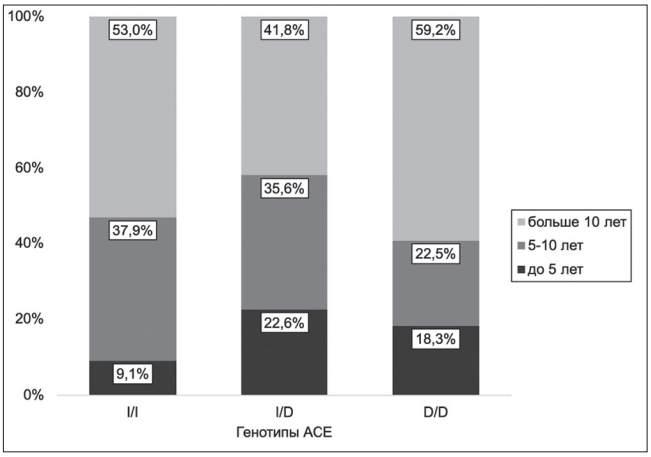


Рис. 2. Встречаемость полиморфных вариантов гена ACE (rs4646994) у военнослужащих, проходящих службу в различных климатогеографических поясах в зависимости от стажа военной службы

Таблица 1

Встречаемость полиморфных вариантов гена ACE (rs4646994) у военнослужащих, проходящих военную службу в различных климатогеографических поясах, n (%)

Климатический пояс	Генотипы ACE			p-value
	I/I	I/D	D/D	
Арктический	28 (40,0)	48 (31,6)	24 (32,9)	0,559
Средний	18 (25,7)	56 (36,8)	26 (35,6)	
Субтропический	24 (34,3)	48 (31,6)	23 (31,5)	

Таблица 2

Субъективные симптомы у военнослужащих, проходящих военную службу в различных климатогеографических поясах, n (%)

Симптомы		Климатический пояс			p-value
		арктический	средний	субтропический	
Жалобы	нет	69 (69,0)	137 (88,4)	82 (86,3)	< 0,001
	да	31 (31,0)	18 (11,6)	13 (13,7)	
Повышение артериального давления	нет	95 (95,0)	150 (96,8)	88 (92,6)	0,334
	да	5 (05,0)	5 (03,2)	7 (07,4)	
Головная боль	нет	97 (97,0)	151 (97,4)	94 (98,9)	0,626
	да	3 (03,0)	4 (02,6)	1 (01,1)	
Нарушение сна	нет	84 (84,0)	153 (98,7)	94 (98,9)	< 0,001
	да	16 (16,0)	2 (01,3)	1 (01,1)	
Одышка	нет	94 (94,0)	152 (98,1)	95 (100,0)	0,024
	да	6 (06,0)	3 (01,9)	0 (00,0)	
Снижение зрения	нет	99 (99,0)	155 (100,0)	95 (100,0)	0,285
	да	1 (01,0)	0 (00,0)	0 (00,0)	
Утомление	нет	97 (97,0)	155 (100,0)	95 (100,0)	0,023
	да	3 (03,0)	0 (00,0)	0 (00,0)	
Боль в суставах, пояснице	нет	92 (92,0)	149 (96,1)	92 (96,8)	0,217
	да	8 (08,0)	6 (03,9)	3 (03,2)	
Сонливость	нет	99 (99,0)	155 (100,0)	95 (100,0)	0,285
	да	1 (01,0)	0 (00,0)	0 (00,0)	
Головокружение	нет	99 (99,0)	152 (98,1)	95 (100,0)	0,372
	да	1 (01,0)	3 (01,9)	0 (00,0)	
Снижение физической работоспособности	нет	77 (77,0)	150 (96,8)	90 (94,7)	< 0,001
	да	23 (23,0)	5 (03,2)	5 (05,3)	
Снижение умственной работоспособности	нет	90 (90,0)	153 (98,7)	94 (98,9)	< 0,001
	да	10 (10,0)	2 (01,3)	1 (01,1)	

Примечание: выделены статистически значимые абсолютные значения и частоты встречаемости.

Таблица 3

Ассоциация полиморфных вариантов гена ACE (rs4646994) с жалобами у военнослужащих, проходящих военную службу в различных климатогеографических поясах, n (%)

Показатель		Генотипы			p-value
		I/I	I/D	D/D	
Наследственность	нет	63 (90,0)	134 (88,2)	65 (89,0)	0,919
	да	7 (10,0)	18 (11,8)	8 (11,0)	
Заболевание	нет	10 (55,6)	29 (51,8)	14 (53,8)	0,957
	да	8 (44,4)	27 (48,2)	12 (46,2)	
Жалобы	нет	54 (77,1)	129 (84,9)	61 (83,6)	0,359
	да	16 (22,9)	23 (15,1)	12 (16,4)	
Повышение артериального давления	нет	66 (94,3)	144 (94,7)	70 (95,9)	0,900
	да	4 (05,7)	8 (05,3)	3 (04,1)	
Головная боль	нет	70 (100,0)	149 (98,0)	71 (97,3)	0,416
	да	0 (00,0)	3 (02,0)	2 (02,7)	
Нарушение сна	нет	64 (91,4)	146 (96,1)	67 (91,8)	0,280
	да	6 (08,6)	6 (03,9)	6 (08,2)	
Одышка	нет	69 (98,6)	149 (98,0)	71 (97,3)	0,855
	да	1 (01,4)	3 (02,0)	2 (02,7)	
Снижение зрения	нет	70 (100,0)	151 (99,3)	73 (100,0)	0,624
	да	0 (00,0)	1 (00,7)	0 (00,0)	
Утомление	нет	69 (98,6)	150 (98,7)	73 (100,0)	0,606
	да	1 (01,4)	2 (01,3)	0 (00,0)	
Боли в пояснице и суставах	нет	67 (95,7)	144 (94,7)	70 (95,9)	0,910
	да	3 (04,3)	8 (05,3)	3 (04,1)	
Сонливость	нет	70 (100,0)	151 (99,3)	73 (100,0)	0,624
	да	0 (00,0)	1 (00,7)	0 (00,0)	
Головокружение	нет	69 (98,6)	152 (100,0)	73 (100,0)	0,199
	да	1 (01,4)	0 (00,0)	0 (00,0)	
Снижение физической работоспособности	нет	58 (82,9)	142 (93,4)	66 (90,4)	0,049
	да	12 (17,1)	10 (06,6)	7 (09,6)	
Снижение умственной работоспособности	нет	68 (97,1)	145 (95,4)	71 (97,3)	0,714
	да	2 (02,9)	7 (04,6)	2 (02,7)	

Примечание: выделены статистически значимые абсолютные значения и частоты встречаемости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлены наиболее частые жалобы, которые предъявляют на состояние здоровья военнослужащие Воздушно-космических сил (ВКС) в условиях арктического пояса (до 31 %), по сравнению с другими военнослужащими, проходящими службу в других климатогеографических поясах (11 и 13 % соответственно): нарушение сна (до 16 %), одышка (до 6 %), утомление (до 3 %), снижение физической (до 23 %) и умственной (до 10 %) работоспособности.

Установленная ассоциация между снижением физической работоспособности военнослужащих ВКС и гомозиготным генотипом I/I гена ACE (rs4646994) составила 17,1 %; с генотипом I/D – 6,6 %, с генотипом D/D – 9,6 %.

Установлено, что у 9,1 % военнослужащих с генотипом I/I гена ACE (rs4646994) стаж службы – до 5 лет, у 60 % с генотипом D/D – более 10 лет.

Из всех изученных генотипов гена ACE (rs4646994) наиболее благоприятным является генотип D/D, который ассоциирован с наименьшим снижением физической работоспособности и наибольшим стажем службы у военнослужащих в условиях арктического пояса.

Установленную ассоциацию между снижением физической работоспособности у военнослужащих ВКС со стажем службы до 5 лет, проходящих службу в арктическом поясе, и генотипом I/I гена ACE (rs4646994) можно рассматривать как первичный механизм выраженной перестройки адаптационных механизмов организма (предиктор патологического процесса) к неблагоприятным факторам внешней среды, которая с увеличением стажа службы в арктическом поясе может осложниться нарушением гомеостатических систем организма.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Cabrera S., Benavente D., Alvo M., de Pablo P., Ferro C. J. Vitamin B12 Deficiency Is Associated with Geographical Latitude and Solar Radiation in the Older Population // J Photochem Photobiol B. 2014. Vol. 140. P. 8–13.
2. Rich D. Q., Gaziano J. M., Kurth T. Geographic Patterns in Overall and Specific Cardiovascular Disease Incidence in Apparently Healthy Men in the United States // Stroke. 2007. Vol. 38, No. 8. P. 2221–2227.
3. Шестов А. В., Иванов Б. А., Бирюков М. А. Взаимосвязь показателей функционального состояния и работоспособности военнослужащих в процессе лыжного марша к Северному полюсу // Учен. записки ун-та им. П. Ф. Лесгафта. 2017. Т. 12, № 154. С. 311–316.
4. Hennis P. J., O'Doherty A. F., Levett D. Z. H., Grocott M. P. W., Montgomery H. M. Genetic Factors Associated with Exercise Performance in Atmospheric Hypoxia // Sports Med. 2015. Vol. 45, Is. 5. P. 456–461.
5. Ким А. Е., Шустов Е. Б., Лемещенко А. В. и др. Патофизиологические основы формирования дезадаптаций в условиях высокогорья и полярных зон // Вестн. Рос. Воен.-мед. акад. 2021. Т. 23, № 3. С. 215–222.
6. Rankinen T., Perusse L., Gagnon J. et al. Angiotensin-Converting Enzyme ID Polymorphism and Fitness Phenotype in the HERITAGE Family Study // J Apple Physiol (1985). 2000. Vol. 88, Is. 3. P. 1029–1035.
7. Sonna L. A., Sharp M. A., Knapik J. J. et al. Angiotensin-Converting Enzyme Genotype and Physical Performance during US Army Basic Training // J Apple Physiol (1985). 2001. Vol. 91, Is. 3. P. 1355–1363.
8. Jones A., Montgomery H. E., Woods D. R. Human Performance: The Role of the ACE Genotype? // Exercise and Sports Science Reviews. 2002. Vol. 30, Is. 4. P. 184–190.

REFERENCES

1. Cabrera S., Benavente D., Alvo M., de Pablo P., Ferro C. J. Vitamin B12 Deficiency Is Associated with Geographical Latitude and Solar Radiation in the Older Population // J Photochem Photobiol B. 2014. Vol. 140. P. 8–13.
2. Rich D. Q., Gaziano J. M., Kurth T. Geographic Patterns in Overall and Specific Cardiovascular Disease Incidence in Apparently Healthy Men in the United States // Stroke. 2007. Vol. 38, No. 8. P. 2221–2227.
3. Shestov A. V., Ivanov B. A., Biryukov M. A. Interrelation of Indicators of Functional Condition and Serviceability of Military Men in the Course of Ski March to the North Pole // Uchen. zapiski un-ta im. P. F. Lesgafta. 2017. Vol. 12, No. 154. P. 311–316. (In Russian).
4. Hennis P. J., O'Doherty A. F., Levett D. Z. H., Grocott M. P. W., Montgomery H. M. Genetic Factors Associated with Exercise Performance in Atmospheric Hypoxia // Sports Med. 2015. Vol. 45, Is. 5. P. 456–461.
5. Kim A. E., Shustov E. B., Lemeshchenko A. V. et al. Pathophysiological Bases of Maladjustment Formation in High Mountains and Polar Zones // Bulletin of the Russian Military Medical Academy. 2021. Vol. 23, No. 3. P. 215–222. (In Russian).
6. Rankinen T., Perusse L., Gagnon J. et al. Angiotensin-Converting Enzyme ID Polymorphism and Fitness Phenotype in the HERITAGE Family Study // J Apple Physiol (1985). 2000. Vol. 88, Is. 3. P. 1029–1035.
7. Sonna L. A., Sharp M. A., Knapik J. J. et al. Angiotensin-Converting Enzyme Genotype and Physical Performance during US Army Basic Training // J Apple Physiol (1985). 2001. Vol. 91, Is. 3. P. 1355–1363.
8. Jones A., Montgomery H. E., Woods D. R. Human Performance: The Role of the ACE Genotype? // Exercise and Sports Science Reviews. 2002. Vol. 30, Is. 4. P. 184–190.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ
В. Н. Цыган – доктор медицинских наук, профессор.
А. В. Лемещенко – кандидат медицинских наук, докторант.
А. Е. Трандина – врач клинической лабораторной диагностики.
О. А. Мигутин – врач-организатор здравоохранения.
А. Е. Ким – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS
V. N. Tsygan – Doctor of Sciences (Medicine), Professor.
A. V. Lemeshchenko – Candidate of Sciences (Medicine), Doctoral Candidate.
A. E. Trandina – Clinical Laboratory Diagnostics Medical Officer.
O. A. Migutin – Health Official.
A. E. Kim – Candidate of Sciences (Medicine), Senior Researcher.

Научная статья
УДК 616.831-005.4:616.24-001 + 616–092.9
doi: 10.34822/2304-9448-2022-4-87-93

СУРФАКТАНТ И ВОДНЫЙ БАЛАНС ЛЕГКИХ ПРИ ПОСТИШЕМИЧЕСКОМ ВОССТАНОВЛЕНИИ МОЗГОВОГО КРОВОТОКА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Роза Валерьевна Трушникова-Лужбина[1], Светлана Александровна Лукина[2]✉, Марина Рудольфовна Тимофеева[3]

[1]Республиканский клинический онкологический диспансер им. С. Г. Примушко Минздрава Удмуртской Республики, Ижевск, Россия

[2, 3]Ижевская государственная медицинская академия Минздрава России, Ижевск, Россия

[1]bobrovaroza@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-2492-3999

[2]saluk@mail.ru✉, https://orcid.org/0000-0002-3543-9617

[3]martim18@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-6494-9245

Аннотация. Цель – изучить систему сурфактанта, водный баланс и свободно-радикальные реакции в легочной ткани в динамике разных режимов восстановления церебрального кровотока после ишемического повреждения головного мозга. **Материалы и методы.** Острую ишемию мозга у крыс моделировали билатеральной перевязкой общих сонных артерий. Модель ишемия/реперфузия мозга заключалась в наложении на общие сонные артерии клипс на 10 мин с последующей реперфузией, модель ишемия/посткондиционирование – в 10-минутной обратимой ишемии мозга с последующим 5-кратным чередованием эпизодов ишемии/реперфузии по 15 сек каждый. Комплекс исследований включил оценку степени неврологического дефицита (шкала McGraw) у выживших животных, а также определение количества альвеолярных фосфолипидов и их поверхностную активность (метод Вильгельми), интенсивность перекисного окисления липидов и активность каталазы в легочной ткани, водный баланс и уровень кровенаполнения легких (гравиметрический метод). **Результаты.** Установлено, что режим ишемия/реперфузия и режим ишемия/посткондиционирование сопровождаются однотипными изменениями легочного сурфактанта через сутки реокклюзии в виде уменьшения фракции фосфолипидов в его составе и их поверхностной активности, что сопряженно с высокой активностью перекисного окисления липидов в ранний (3 часа) и отдаленный (24 ч) периоды восстановления мозгового кровотока. Нейропротективный эффект ишемического посткондиционирования проявился повышением активности ферментов антиоксидантной защиты при сохранении риска развития гипергидратации легочной ткани в динамике ишемии/реперфузии.

Ключевые слова: сурфактант, легкие, водный баланс, перекисное окисление липидов, ишемия мозга, реперфузия, посткондиционирование

Шифр специальности: 3.3.3. Патологическая физиология.

Для цитирования: Трушникова-Лужбина Р. В., Лукина С. А., Тимофеева М. Р. Сурфактант и водный баланс легких при постишемическом восстановлении мозгового кровотока в эксперименте // Вестник СурГУ. Медицина. 2022. № 4 (54). С. 87–93. DOI 10.34822/2304-9448-2022-4-87-93.

ВВЕДЕНИЕ

Острое нарушение мозгового кровообращения, сохраняя лидирующую позицию в структуре цереброваскулярных заболеваний, является важной медико-социальной и экономической проблемой, что обусловлено высокой смертностью и значительными расходами на лечение и медицинскую реабилитацию пациентов [1]. Современным методом ведения больных с ишемическим инсультом является раннее проведение тромболизиса в так называемый период «терапевтического окна» с целью нейропротекции и уменьшения объема поражения ткани головного мозга [2, 3]. Однако в условиях реперфузии возможны негативные изменения нейронов и микроглии, включающие невозобновление кровотока в постишемический период (no-reflow) в сочетании с интенсификацией перекисного окисления липидов (ПОЛ) [3, 4]. Для предотвращения этих последствий в экспериментальной медицине используется модель восстановления кровотока в режиме посткондиционирования с применением эпизодов окклюзии/реокклюзии и изучается ее эффективность [3, 5]. Установлено, что адаптивный феномен цитопротекции при использовании посткондиционирования связан с увеличением жизнеспособности нейронов вследствие снижения экспрессии проапоптотических белков и уменьшения интенсивности свободнорадикальных реакций [6]. Однако в ряде случаев при посткондиционировании наблюдали кумулятивный повреждающий эффект с увеличением зоны ишемии мозга [4, 7]. Полагают, что результат посткондиционирования зависит от режима восстановления кровотока, особенностей

коллатерального кровообращения и индивидуальной реактивности животных [8].

Известно, что причиной летального исхода в острый период инсульта является развитие дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности [9]. В ранее проведенных нами исследованиях было показано, что в патогенезе дыхательных расстройств в динамике ишемического поражения мозга имеют значение нарушения негазообменных функций легких. В течение первых 21 суток наблюдали прогредиентное увеличение жидкости в легочной ткани преимущественно в экстраваскулярном секторе, снижение поверхностной активности сурфактанта, что обусловлено высоким деструктивным потенциалом продуктов липопероксидации и ферментов фосфолипазного гидролиза [10]. В связи с этим представляется актуальным изучить негазообменные функции легких в острейшую фазу ишемии мозга и в условиях применения различных режимов постишемического восстановления мозгового кровотока.

Цель – изучить сурфактантную систему, водный баланс легких при острейшей ишемии мозга (через 3 ч) и в динамике ишемии/реперфузии и ишемии/посткондиционирования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проведены на 61 белых крысах-самцах (масса 220–280 г) с учетом правил по выполнению работ на животных (приказ Минздравсоцразвития РФ от 23.08.2010 № 708н, Директива 2010/63/EU Европейского парламента), в качестве наркоза использовали этаминал натрия (50 мг/кг). Неполную глобальную ишемию головного мозга у крыс (n = 12) моделировали посредством билатеральной окклюзии общих сонных артерий. В ходе операции необратимо перевязывали лигатурой общую сонную артерию (ОСА), предварительно отделив ее от элементов сосудисто-нервного пучка, мышечного каркаса [8, 10]. Контрольной группой были ложнооперированные крысы (n = 20), которым выделяли ОСА без последующей перевязки. Для моделирования глобальной обратимой ишемии головного мозга на ОСА с обеих сторон накладывали микрохирургические сосудистые временные клипсы (Aesculap AG, Германия) с помощью клиппатора на 10 мин с последующей реперфузией [8]. Модель посткондиционирования (ишемия/постК) мозга включала выполнение 10-минутной глобальной обратимой ишемии головного мозга и последующее 5-кратное чередование эпизодов ишемии/реперфузии по 15 сек

Original article

AN EXPERIMENT: SURFACE-ACTIVE AGENT AND WATER BALANCE IN LUNGS IN POSTISCHEMIC CEREBRAL BLOOD FLOW RESTORATION

Roza V. Trushnikova-Luzhbina[1], Svetlana A. Lukina[2]✉, Marina R. Timofeeva[3]

[1]Republican Clinical Oncological Dispensary named after S. G. Primushko, Izhevsk, Russia

[2, 3]Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

[1]bobrovaroza@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-2492-3999

[2]saluk@mail.ru✉, https://orcid.org/0000-0002-3543-9617

[3]martim18@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-6494-9245

Abstract. The study aims to analyze the surface-active agent system, water balance, and free-radical reactions in pulmonary tissue in the early and late periods of cerebral blood flow restoration after ischemic brain damage. **Materials and methods.** Bilateral ligation of the common carotid arteries caused acute cerebral ischemia in rats. The cerebral ischemia/reperfusion model consisted of clipping the common carotid arteries for 10 minutes, followed by reperfusion. The ischemia/postconditioning model consisted of 10 minutes of reversible cerebral ischemia, followed by five repetitions of ischemia/reperfusion sequence for 15 seconds each. A comprehensive study included an assessment of neurological deficiency in survived rats according to McGraw scale, as well as determination of alveolar phospholipids and their surface activity using Wilhelmy method, and detection of the lipid peroxidation intensity and pulmonary catalase activity, water balance, blood filling in lungs by the gravimetric method. **Results.** Both ischemia/reperfusion and ischemia/postconditioning are accompanied by the same changes in surface-active agent 24 hours after reocclusion, particularly, a decrease in phospholipid fractions in the composition and in surface activity. These changes are associated with high lipid peroxidation activity during the early (3 hours) and late (24 hours) periods of cerebral blood flow restoration. In the dynamics of ischemia/reperfusion, the neuroprotective effect of ischemic postconditioning was manifested by an increase in the activity of antioxidant defense enzymes while maintaining the risk of developing hyperhydration of the lung tissue.

Keywords: surface-active agent, lungs, water balance, lipid peroxidation, cerebral ischemia, reperfusion, postconditioning

Code: 3.3.3. Pathophysiology.

For citation: Trushnikova-Luzhbina R. V., Lukina S. A., Timofeeva M. R. An Experiment: Surface-Active Agent and Water Balance in Lungs in Postischemic Cerebral Blood Flow Restoration // Vestnik SurGU. Medicina. 2022. No. 4 (54). P. 87–93. DOI 10.34822/2304-9448-2022-4-87-93.

каждый [11]. У всех выживших животных регистрацию признаков неврологического дефицита в баллах проводили в соответствии со шкалой McGraw в модификации И. В. Ганнушкиной. Исследование системы сурфактанта и водного баланса легких проводили через 3 ч после выполнения неполной ишемии (острейшая) и через 3 ч и 24 ч – после восстановления мозгового кровотока.

После завершения эксперимента наркотизированным крысам выполняли торакотомию, накладывали на верхнюю треть трахеи зажим и извлекали бронхолегочный комплекс. Сурфактант оценивали в бронхоальвеолярных смывах (БАС), которые получали в объеме 25–30 мл посредством промывания дегазированных легких изотоническим раствором натрия хлорида. С целью изучения поверхностной активности (метод Вильгельми – Лэнгмюра) смывы помещали в кювету с подвижным барьером и фиксировали статическое поверхностное натяжение (ПН) мономолекулярной пленки посредством вертикального отрыва от нее пластинки; в динамике сжатия и растяжения монослоя в последующем измеряли минимальное и максимальное ПН с расчетом индекса стабильности (ИС) альвеол по J. Clements [12]. В БАС определяли содержание фосфолипидов (ФЛ), а по содержанию жирных кислот, отщепившихся в реакциях фосфолипазного гидролиза, судили об активности фосфолипазы A_2 [13]. Гравиметрический метод K. A. Gaar в модификации А. В. Бобрикова использовали для оценки водного баланса легких, определяя содержание гемоглобина в крови и гомогенате легочной ткани гемиглобинцианидным методом (Диагем-Т, НПО «Ренам», Москва). Учитывая массу сердца, вес влажных и высушенных легких, рассчитывали кровенаполнение, а также содержание общей и экстраваскулярной жидкости, «сухой остаток» [10, 14]. Про- и антиоксидантную активность легочной ткани оценивали по количеству малонового диальдегида (МДА), как вторичного продукта ПОЛ, в реакции с тиобарбитуровой кислотой («Агат-Мед», Москва) и по активности фермента каталазы [10].

Статистический анализ результатов проведен с помощью программного обеспечения Statistica 6.0, SPSS 20 for Windows. Достоверность отличий изучаемых параметров экспериментальных групп оценивали непараметрическим U-критерием Манна – Уитни, коэффициентом ранговой корреляции Спирмена (rs). Результаты представлены в числовом эквиваленте: медиана (Me), межквартильные интервалы ((Q_1 – Q_3); 25–75 процентили)). Статистически значимым считали уровень $p < 0,05$, $p < 0,01$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При моделировании острейшей ишемии мозга летальность животных составила 36 %, признаки неврологического дефицита после 3-часовой ишемии проявились в виде одно- или двустороннего полуптоза – 100 %, вялости и замедленности движений – 100 %, парезов конечностей – до 80 %, судорожной активности – 10 %, наличия манежных движений – 30 %, что суммарно составило 3,5 ± 1,0 балла. При исследовании липидных фракций сурфактанта и его поверхностной активности достоверных изменений параметров не выявлено (табл. 1) [10, 12]. В водном балансе содержание общей жидкости и кровенаполнение легких не изменились, экстраваскулярная жидкость уменьшилась на 12 % относительно контрольных цифр ($p = 0,03$). Известно, что уже через 5 мин после ишемии в структурах головного мозга повышается интенсивность реакций перекисного окисления липидов [15]. Мы также определяли увеличение в 2 раза уровня МДА в легочной ткани ($p = 0,02$). Одновременно повысилась активность каталазы ($p = 0,004$). Установлено, что ишемия мозга приводит к развитию стресс-индуцированного состояния и гиперкатехоламинемии, инициирующей высокую активность ПОЛ, в том числе в легочной ткани [16]. Одновременное повышение активности ферментов антиоксидантной системы в острейшую фазу ишемии мозга можно рассматривать как реализацию саногенетических механизмов с уменьшением деструктивного потенциала свободных радикалов. Выявленные изменения водного баланса с уменьшением объема экстраваскулярной жидкости также могут быть следствием высокой симпатической активности и усиления лимфодренажа в легочной ткани [17].

Исследования, проведенные через 3 ч после постишемического восстановления мозгового кровотока в режиме реперфузии, показали, что у выживших животных сохраняются признаки неврологического дефицита, который суммарно составил 2,0 ± 0,5 балла. Летальность снизилась до 12,5 %. Основная фракция сурфактанта легких, а именно фосфолипиды в условиях ишемии/реперфузии, как и при ишемии мозга, оставались неизменными (табл. 1). Активность ферментов фосфолипазного гидролиза понизилась на 17 % относительно контроля ($p = 0,02$) и на 11 % – относительно ишемии мозга ($p_1 = 0,03$). В условиях ишемии/реперфузии в отличие от ишемии мозга наблюдали дисбаланс между активностью про- и антиоксидантной систем с увеличением содержания МДА в легочной ткани в 1,9 раза ($p = 0,02$) на фоне снижения активности каталазы на 27 % ($p_1 = 0,004$). Известно, что продукты липопероксидации в условиях уменьшения антиоксидантной защиты оказывают деструктивное действие на легочную ткань с нарушением поверхностно-активных свойств сурфактанта [18]. Это нашло подтверждение в условиях нашего эксперимента и проявилось снижением индекса стабильности альвеол ($p = 0,005$, $p_1 = 0,02$). Изменения водного баланса легких при ишемии/реперфузии были сопоставимы с параметрами у животных при ишемии мозга с уменьшением объема жидкости в экстраваскулярном секторе легочной ткани ($p < 0,05$).

Через 24 ч после постишемического восстановления мозгового кровотока летальных случаев не зарегистрировано, но признаки неврологического дефицита сохранялись и составили 2,5 ± 0,5 балла. Произошли изменения в составе сурфактанта с уменьшением содержания ФЛ на 47 % ($p_2 = 0,003$) относительно группы животных с реперфузией мозга через 3 ч и на 38 % ($p = 0,0001$) – по сравнению с контролем (табл. 1). В результате изменилась поверхностная активность альвеолярного комплекса, что нашло подтверждение в корреляционной связи между ФЛ и минимальным поверхностным натяжением ($rs = –0,73$; $p < 0,05$), которое увеличилось относительно контроля ($p = 0,048$) и раннего периода ишемии/реперфузии мозга ($p_2 = 0,02$). Максимальное поверхностное натяжение возросло относительно сравниваемой серии ($p_2 = 0,04$) и контрольных величин ($p = 0,02$). Индекс стабильности альвеол был низким, как и в ранние сроки ишемии/реперфузии ($p = 0,076$), ($p_2 = 0,31$). Сохранение низкой

поверхностной активности сурфактанта и уменьшение поверхностно-активной фракции в его составе в динамике реперфузионного периода могло быть обусловлено гиперкатехоламинемией и сохранением высокой интенсивности реакций липопероксидации. Содержание МДА в легочной ткани спустя сутки после ишемии/реперфузии на 60 % превышало контрольные показатели ($p = 0,035$). Исследованиями Н. Н. Васильевой, И. Г. Брындиной [19] установлено снижение поверхностной активности сурфактанта в условиях нейрогенного стресса, что коррелирует с изменениями в составе фосфолипидных фракций и степенью гидратации легочной ткани. При исследовании водного баланса было установлено увеличение объема общей жидкости легких на 23 % ($p_2 = 0,03$) в динамике реперфузионного периода с увеличением содержания экстраваскулярной жидкости на 19 % ($p_2 = 0,003$) по сравнению с ранним периодом восстановления мозгового кровотока. Таким образом, в динамике реперфузии нарастали признаки дисфункции сурфактанта и гипергидратации легочной ткани, обусловленные развитием окислительного стресса и изменением метаболизма липидов выстилающего комплекса альвеол.

В исследованиях с применением режима посткондиционирования для постишемического восстановления мозгового кровотока летальных случаев в эксперименте не наблюдалось, но у животных сохранялись признаки неврологического дефицита, суммарный балл которых в первые часы составил 3,0 ± 0,5, через 24 ч – 3,5 ± 1,0 балла. Известно, что в условиях ишемия/постК ферменты антиоксидантной защиты обеспечивают снижение уровня МДА в тканях головного мозга и обладают нейропротекторным действием [3]. В исследованиях V. Danielisová и соавт. [20] было выявлено повышение активности каталазы и супероксиддисмутазы в нейронах гиппокампа, коры и стриатума через сутки после посткондиционирования. Установлено, что в легочной ткани активность каталазы через 3 ч после ишемии/постК не изменялась, а через сутки возрастала на 36 % ($p_2 < 0,01$), и на 56 % ($p < 0,01$) по сравнению с контролем (табл. 2) [10, 12]. При этом, как и в условиях реперфузии, в ранние сроки восстановления мозгового кровотока (3 ч), повышалась активность реакций свободнорадикального окисления в легочной ткани, что выражалось в увеличении содержания МДА в 2 раза ($p = 0,02$) с понижением уровня вторичных продуктов ПОЛ ($p1 < 0,05$). При исследовании параметров сурфактантной системы легких в ранний (3 ч) период посткондиционирования изменений состава липидов и поверхностно-активных свойств альвеолярного комплекса не отмечалось, интенсивность процессов фосфолипазного гидролиза

Таблица 1

Показатели сурфактанта, водного баланса, про- и антиоксидантной активности легких при ишемии/реперфузии мозга

Показатели		Контроль (n = 20) Median (Q_1–Q_3)	Ишемия (3 ч); (n = 7) Median (Q_1–Q_3)	Ишемия/реперфузия (3 ч); (n = 7) Median (Q_1–Q_3)	Ишемия/реперфузия (24 ч); (n = 10) Median (Q_1–Q_3)
Фосфолипиды, мкмоль/г		152,39 (146,90–193,26)	186,29 (139,90–216,28)	178,75 (161,45–181,63)	95,04 (77,56–105,56)**## $Z = -3,63$; $Z_2 = -3,00$
Фосфолипаза, ед.		31,20 (27,40–36,50)	29,06 (26,69–30,34)	25,95 (21,92–27,27)*^ $Z = -2,32$; $Z_1 = -2,14$	28,17 (25,48–30,21)
ПН, мН/м	статическое	30,80 (26,80–32,60)	29,40 (27,05–31,40)	27,20 (26,80–30,80)	30,90 (30,00–31,30)
	минимальное	17,40 (15,00–18,40)	17,70 (15,50–18,25)	17,40 (16,20–17,60)	18,10 (17,80–19,00)*# $Z = -1,91$; $Z_2 = -2,41$
	максимальное	36,00 (35,20–36,50)	35,10 (34,40–35,50)	32,40 (31,20–33,00)*^ $Z = -2,42$; $Z_1 = -2,24$	33,50 (33,10–34,60)*# $Z = -2,40$; $Z_2 = -2,09$
Индекс стабильности, усл. ед.		0,70 (0,63–0,75)	0,66 (0,62–0,78)	0,61 (0,59–0,62)**^ $Z = -2,84$; $Z_1 = -2,25$	0,59 (0,56–0,66)
Общая жидкость, %		108,18 (96,88–121,10)	98,87 (82,97–121,30)	98,87 (67,35–101,56)	121,95 (103,71–125,23)# $Z_2 = -2,20$
Кровенаполнение, %		7,40 (6,46–8,02)	9,44 (6,02–11,53)	7,90 (3,61–12,71)	3,94 (3,44–6,86)
Экстраваскулярная жидкость, %		102,22 (95,36–115,00)	89,58 (73,57–118,92)* $Z = -2,17$	90,97 (60,92–92,61)* $Z = -2,48$	108,50 (102,06–119,04)## $Z_2 = -3,00$
Каталаза, мМ/мин/сух. ост.		12,66 (10,74–20,69)	16,66 (14,78–20,39)** $Z = -2,92$	12,09 (10,24–13,29)^^ $Z_1 = -2,91$	15,75 (15,24–17,26)
МДА, мкмоль/сух. ост.		0,20 (0,12–0,28)	0,39 (0,35–0,50)* $Z = -2,30$	0,38 (0,32–0,39)* $Z = -2,38$	0,32 (0,25–0,37)* $Z = -2,29$

Примечание: n – количество крыс; Z – статистика критерия; *$p < 0,05$; **$p < 0,01$ – статистическая значимость различий относительно контроля (Z); ^$p_1 < 0,05$; ^^$p_1 < 0,01$ – статистическая значимость относительно острейшей ишемии мозга (Z_1); #$p_2 < 0,05$; ##$p_2 < 0,01$ – статистическая значимость различий относительно ишемии/реперфузии (3 ч) (Z_2).

Таблица 2

Показатели сурфактанта, водного баланса, про- и антиоксидантной активности легких при ишемии/постК мозга

Показатели		Контроль (n = 20) Median (Q_1–Q_3)	Ишемия (3 ч); (n = 7) Median (Q_1–Q_3)	Ишемия/постК (3 ч); (n = 7) Median (Q_1–Q_3)	Ишемия/постК (24 ч); (n = 10) Median (Q_1–Q_3)
Фосфолипиды, мкмоль/г		152,39 (146,90–193,26)	186,29 (139,90–216,28)	158,67 (149,04–160,75)	101,55 (90,85–129,04)**^# Z = -3,63; Z_2 = -2,33
Фосфолипаза, ед.		31,20 (27,40–36,50)	29,06 (26,69–30,34)	17,66 (14,90–21,54)**^^ Z = -3,14; Z_1 = -3,098	35,59 (33,88–49,59)*## Z = -2,15; Z_2 = -3,07
ПН, мН/м	статическое	30,80 (26,80–32,60)	27,20 (26,90–27,80)	27,20 (26,90–27,80)	33,40 (31,20–33,90)## Z_2 = -2,70
	минимальное	17,40 (15,00–18,40)	17,40 (16,80–17,80)	17,40 (16,80–17,80)	21,60 (21,40–21,90)**## Z = -3,57; Z_2 = -2,60
	максимальное	36,00 (35,20–36,50)	34,40 (33,90–34,40)	34,40 (33,90–34,40)	36,80 (36,70–37,0)# Z_2 = -2,31
Индекс стабильности, усл. ед.		0,70 (0,63–0,75)	0,66 (0,62–0,78)	0,63 (0,62–0,72)	0,58 (0,56–0,61)** Z = -3,85
Общая жидкость, %		108,18 (96,88–121,10)	98,87 (82,97–121,30)	110,24 (110,04–129,75)	106,83 (102,03–128,51)
Кровенаполнение, %		7,40 (6,46–8,02)	9,44 (6,02–11,53)	16,80 (11,25–21,74)**^^ Z = -2,78; Z_1 = -3,03	6,19 (4,48–7,92)# Z_2 = -2,58
Экстраваскулярная жидкость, %		102,22 (95,36–115,00)	89,58 (73,57–118,92)* Z = -2,17	93,85 (88,26–118,09)	101,55 (97,16–116,88)
Каталаза, мМ/мин/сух. ост.		12,66 (10,74–20,69)	16,66 (14,78–20,39)** Z = -2,92	14,47 (13,57–15,80)	19,71 (15,59–20,51)**## Z = -2,96; Z_2 = -2,65
МДА, мкмоль/сух. ост.		0,20 (0,12–0,28)	0,39 (0,35–0,50)* Z = -2,30	0,40 (0,35–0,42)* Z = -2,30	0,26 (0,20–0,40)*^ Z = -1,93; Z_1 = -2,35

Примечание: n – количество крыс; Z – статистика критерия; *p < 0,05; **p < 0,01 – статистическая значимость различий относительно контроля (Z); ^p_1 < 0,05; ^^p_1 < 0,01 – статистическая значимость различий относительно острейшей ишемии мозга (Z_1); #p_2 < 0,05; ##p_2 < 0,01 – статистическая значимость различий относительно ишемии/постК (3 ч) (Z_2).

была низкой (p_1 < 0,01), увеличивалось кровенаполнение легких (p, p_1 < 0,01). Однако через сутки, как и при ишемии/реперфузии, уменьшалось содержание ФЛ в составе сурфактанта (p < 0,01, p_1, p_2 < 0,05), возрастала активность фосфолипазы (p_2 = 0,002). Изменилась поверхностная активность бронхоальвеолярных смывов с повышением как минимального (p_2 < 0,01), так и максимального поверхностного натяжения (p_2 < 0,05) и уменьшением индекса стабильности альвеол. Вместе с тем, в отличие от ишемии/реперфузии в условиях оптимальной антиоксидантной активности легочной ткани, в условиях ишемического посткондиционирования не отмечалось изменений в водном балансе легких, отсутствовали признаки их гипергидратации, что, по-видимому, обусловлено менее выраженным деструктивным потенциалом активных форм кислорода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Восстановление мозгового кровообращения в режиме ишемии/реперфузии и ишемии/посткондиционирования сопровождается однотипными изменениями в системе легочного сурфактанта через сутки реокклюзии с уменьшением фосфолипидной фракции в его составе и ухудшением поверхностно-активных свойств выстилающего комплекса альвеол на фоне высокой интенсивности перекисного окисления липидов в ранний (3 ч) и отдаленный (24 ч) период восстановления мозгового кровотока при повышении активности ферментов антиоксидантной защиты преимущественно в условиях посткондиционирования. Применение режима реперфузии характеризуется развитием дисбаланса про- и антиоксидантной систем легочной ткани с нарастающей ее гипергидратацией в динамике постишемического периода.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Virani S. S., Alonso A., Benjamin E. J. et al. Heart Disease and Stroke Statistics–2020 Update: A Report from the American Heart Association // Circulation. 2020. Vol. 141, Is. 9. P. e139–e596. DOI 10.1161/CIR.0000000000000757.
2. Morris R. S., Jones P. S., Alawneh J. A. et al. Relationships between Selective Neuronal Loss and Microglial Activation after Ischaemic Stroke in Man // Brain. 2018. Vol. 141, Is. 7. P. 2098–2111. DOI 10.1093/brain/awy121.
3. Щербак Н. С., Юкина Г. Ю., Сухорукова Е. Г. и др. Влияние ишемического посткондиционирования на реакцию микроглии неокортекса при глобальной ишемии головного мозга у крыс // Регионар. кровообращение и микроциркуляция. 2020. Т. 19, № 2 (74). С. 59–66. DOI 10.24884/1682-6655-2020-19-2-59-66.
4. Nagy Z., Nardai S. Cerebral Ischemia/Repefusion Injury: From Bench Space to Bedside // Brain Res Bull. 2017. Vol. 134. P. 30–37. DOI 10.1016/j.brainresbull.2017.06.011.
5. Ding Z.-M., Wu B., Zhang W.-Q. et al. Neuroprotective Effects of Ishemic Preconditioning and Postconditioning on Global Brain Ischemia in Rats through the Same Effect on Inhibition of Apoptosis // Int J Mol Sci. 2012. Vol. 13, Is. 5. P. 6089–6101. DOI 10.3390/ijms13056089.
6. Zhao H. Ischemic Postconditioning as a Novel Avenue to Protect against Brain Injury after Stroke // J Cereb Blood Flow Metab. 2009. Vol. 29, Is. 5. P. 873–885. DOI 10.1038/jcbfm.2009.13.
7. Кличханов Н. К., Исмаилова Ж. Г., Астаева М. Д. Интенсивность свободнорадикальных процессов в синаптосомах мозга крыс при ишемии и реперфузии // Биорадикалы и антиоксиданты. 2018. Т. 5, № 3. С. 21–24.
8. Щербак Н. С., Выболдина Т. Ю., Галагудза М. М и др. Влияние раннего и позднего ишемического прекондиционирования головного мозга на выраженность повреждения нейронов гиппокампа и степень неврологического дефицита у крыс // Рос. физиолог. журн. им. И. М. Сеченова. 2012. Т. 98, № 8. С. 990–999.
9. Сергеев Д. В., Лунёва И. Е., Проказова П. Р. и др. Инфекционные осложнения у пациентов с тяжёлым инсультом в условиях нейрореанимационного отделения // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. 2018. № S3. С. 158.
10. Лукина С. А., Тимофеева М. Р., Волкова Е. В. и др. Гемостазконтролирующая активность и водный баланс легких в динамике экспериментальной ишемии мозга // Вестник СурГУ. Медицина. 2021. Т. 47, № 1. С. 80–86. DOI 10.34822/2304-9448-2021-1-80-86.
11. Щербак Н. С., Галагудза М. М., Нифонтов Е. М. Ишемическое посткондиционирование головного мозга // Трансляцион. медицина. 2015. № 1. С. 5–14.
12. Лукина С. А., Тимофеева М. Р., Волкова Е. В. и др. Метаболические функции легких при десятидневной неполной глобальной ишемии мозга в эксперименте // Регионар. кровообращение и микроциркуляция. 2014. Т. 13, № 3 (51). С. 68–73.
13. Тимофеева М. Р., Лукина С. А. Негазообменные функции легких при дисфункции нигростриатной дофаминергической системы // Рос. физиолог. журн. им. И. М. Сеченова. 2015. Т. 101, № 6. С. 721–730.
14. Тимофеева М. Р., Лукина С. А. Сравнительный анализ показателей нереспираторных функций легких при дисфункции дофаминергической системы // Вестн. Урал. гос. мед. ун-та. 2018. Вып. 2. С. 51–55.
15. Joaquim L. S., Danielski L. G., Bonfante S. et al. NLRP3 Inflammasome Activation Increases Brain Oxidative Stress after Transient Global Cerebral Ischemia in Rats // Int J Neurosci. 2021. P. 1–14. DOI 10.1080/00207454.2021.1922402.
16. Макаров А. О., Иванова Н. Е., Ефимова М. Ю. и др. Сравнительная оценка состояния системы гемостаза у пациентов пожилого возраста в остром периоде первичного и повторного инсульта // Вестник восстановит. медицины. 2018. Т. 85, № 3. С. 108–114.
17. Friedrich E. E., Hong Z., Xiong S. et al. Endothelial Cell Piezo1 Mediates Pressure-Induced Lung Vascular Hyperpermeability via Disruption of Adherens Junctions // Proc Natl Acad Sci USA. 2019. Vol. 116, Is. 26. P. 12980–12985. DOI 10.1073/pnas.1902165116.
18. Тимофеева М. Р., Лукина С. А. Сурфактантная система и водный баланс легких при моделировании нейродегенерации и очага патологической активности в черной субстанции // Патологич. физиология и эксперимент. терапия. 2016. Т. 60, № 3. С. 31–35.

REFERENCES

1. Virani S. S., Alonso A., Benjamin E. J. et al. Heart Disease and Stroke Statistics–2020 Update: A Report from the American Heart Association // Circulation. 2020. Vol. 141, Is. 9. P. e139–e596. DOI 10.1161/CIR.0000000000000757.
2. Morris R. S., Jones P. S., Alawneh J. A. et al. Relationships between Selective Neuronal Loss and Microglial Activation after Ischaemic Stroke in Man // Brain. 2018. Vol. 141, Is. 7. P. 2098–2111. DOI 10.1093/brain/awy121.
3. Shcherbak N. S., Yukina G. Yu., Sukhorukova E. G. et al. Effect of Ischemic Postconditioining on Reaction of Neocortex Microglia after Global Brain Ischemia in Rats // Regional Hamodynamics and Microcirculation. 2020. Vol. 19, No. 2 (74). P. 59–66. DOI 10.24884/1682-6655-2020-19-2-59-66. (In Russian).
4. Nagy Z., Nardai S. Cerebral Ischemia/Repefusion Injury: From Bench Space to Bedside // Brain Res Bull. 2017. Vol. 134. P. 30–37. DOI 10.1016/j.brainresbull.2017.06.011.
5. Ding Z.-M., Wu B., Zhang W.-Q. et al. Neuroprotective Effects of Ishemic Preconditioning and Postconditioning on Global Brain Ischemia in Rats through the Same Effect on Inhibition of Apoptosis // Int J Mol Sci. 2012. Vol. 13, Is. 5. P. 6089–6101. DOI 10.3390/ijms13056089.
6. Zhao H. Ischemic Postconditioning as a Novel Avenue to Protect against Brain Injury after Stroke // J Cereb Blood Flow Metab. 2009. Vol. 29, Is. 5. P. 873–885. DOI 10.1038/jcbfm.2009.13.
7. Klichkhanov N. K., Ismailova Zh. G., Astaeva M. D. Intensivnost svobodnoradikalnykh protsessov v sinaptosomakh mozga krys pri ishemii i reperfuzii // Bioradikaly i antioksidanty. 2018. Vol. 5, No. 3. P. 21–24. (In Russian).
8. Shcherbak N. S., Vyboldina T. Yu., Galagudza M. M. et al. The Impact of Early and Late Ischemic Preconditioning on Brain Damage and Degree of Neurological Deficiency in Rats // Russian Journal of Physiology. 2012. Vol. 98, No. 8. P. 990–999. (In Russian).
9. Sergeev D. V., Luneva I. E., Prokazova P. R. et al. Infektsionnye oslozhneniia u patsientov s tiazhelym insultom v usloviiakh neiroreanimatsionnogo otdeleniia // Bulletin of the Russian Military Medical Academy. 2018. No. S3. P. 158. (In Russian).
10. Lukina S. A., Timofeeva M. R., Trushnikova R. V. et al. Activity Controlling Hemostasis and Lung Water Balance in the Dynamics of Experimental Cerebral Ischemia // Vestnik SurGU. Medicina. 2021. Vol. 47, No. 1. P. 80–86. DOI 10.34822/2304-9448-2021-1-80-86. (In Russian).
11. Shcherbak N. S., Galagudza M. M., Nifontov E. M. Ischemic Postconditioning of the Brain // Translational Medicine. 2015. No. 1. P. 5–14. (In Russian).
12. Lukina S. A., Timofeeva M. R., Volkova E. V. et al. Metabolic Functions of Lungs at the Ten-Day Incomplete Global Cerebral Ischemia in Experiment // Regional Blood Circulation and Microcirculation. 2014. Vol. 13, No. 3 (51). P. 68–73. (In Russian).
13. Timofeeva M. R., Lukina S. A. Non-Respiratory Function of the Lungs in the Nigrostriatal Dopaminergic System Dysfunction // Russian Journal of Physiology. 2015. Vol. 101, No. 6. P. 721–730. (In Russian).
14. Timofeeva M. R., Lukina S. A. Comparative Analysis of Nonrespiratory Functions of the Lung Dysfunction Dopaminergic System // Vestn. Ural. gos. med. un-ta. Is. 2. P. 51–55. (In Russian).
15. Joaquim L. S., Danielski L. G., Bonfante S. et al. NLRP3 Inflammasome Activation Increases Brain Oxidative Stress after Transient Global Cerebral Ischemia in Rats // Int J Neurosci. 2021. P. 1–14. DOI 10.1080/00207454.2021.1922402.
16. Makarov A. O., Ivanova N. E., Efimova M. Yu. et al. Comparative Assessment of Hemostasis in Elderly Patients in the Acute Phase of Primary and Recurrent Stroke // Bulletin of Rehabilitation Medicine. 2018. Vol. 85, No. 3. P. 108–114. (In Russian).
17. Friedrich E. E., Hong Z., Xiong S. et al. Endothelial Cell Piezo1 Mediates Pressure-Induced Lung Vascular Hyperpermeability via Disruption of Adherens Junctions // Proc Natl Acad Sci USA. 2019. Vol. 116, Is. 26. P. 12980–12985. DOI 10.1073/pnas.1902165116.
18. Timofeeva M. R., Lukina S. A. Surfactant System and Water Balance of the Lungs in Modeling of Neurodegeneration and Focus of Pathological Activity in the Substantia Nigra // Pathological Physiology and Experimental Therapy. 2016. Vol. 60, No. 3. P. 31–35. (In Russian).

19. Васильева Н. Н., Брындина И. Г. Роль индивидуальной стресс-устойчивости в реализации влияний иммобилизационного и зоосоциального стресса на сурфактантную систему легких // Рос. физиолог. журн. им. И. М. Сеченова. 2012. Т. 98, № 7. С. 871–878.
20. Danielisová V., Némethová M., Burda J. The Protective Effect of Aminoguanidine on Cerebral Ischemic Damage in the Rat Brain // Physiol Res. 2004. Vol. 53, Is. 5. P. 533–540.

19. Vasilyeva N. N., Bryndina I. G. The Role of Individual Stress Resistance in Realization of Immobilization and Zoosocial Stress Effects on Pulmonary Surfactant System // Russian Journal of Physiology. 2012. Vol. 98, No. 7. P. 871–878. (In Russian).
20. Danielisová V., Némethová M., Burda J. The Protective Effect of Aminoguanidine on Cerebral Ischemic Damage in the Rat Brain // Physiol Res. 2004. Vol. 53, Is. 5. P. 533–540.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ
Р. В. Трушникова-Лужбина – врач-рентгенолог.
С. А. Лукина – доктор медицинских наук, доцент, профессор.
М. Р. Тимофеева – доктор медицинских наук, доцент.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS
R. V. Trushnikova-Luzhbina – Radiologist.
S. A. Lukina – Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Professor.
M. R. Timofeeva – Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor.