

ISSN 2227-1848 (Print)  
ISSN 2687-1637 (Online)



УЛЬЯНОВСКИЙ  
МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ  
ЖУРНАЛ



№ 4  

---

2022



### Учредитель

Федеральное государственное  
бюджетное образовательное  
учреждение высшего образования  
«УЛЬЯНОВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
УНИВЕРСИТЕТ»

Журнал зарегистрирован  
в Федеральной службе  
по надзору в сфере связи,  
информационных технологий  
и массовых коммуникаций  
(Роскомнадзор)  
(Свидетельство о регистрации  
средства массовой информации  
ПИ № ФС77-77594  
от 31 декабря 2019 г.)

ISSN 2227-1848 (печатная версия)  
ISSN 2687-1637 (электронная версия)

**Журнал включен  
Высшей аттестационной комиссией  
Министерства образования и науки РФ  
в Перечень российских рецензируемых  
научных журналов, в которых должны быть  
опубликованы основные научные результаты  
диссертаций на соискание ученых степеней  
доктора и кандидата наук**

Распространяется на территории  
Российской Федерации  
и в зарубежных странах

Цена – свободная

Основан в 2011 году  
Выходит 4 раза в год

Подписной индекс  
в каталоге «Пресса России»:  
44070

Очередной номер журнала  
можно приобрести в редакции

### Адрес редакции:

432017, Ульяновская обл., г. Ульяновск,  
ул. Набережная реки Свияги,  
д. 40, корп. 3, каб. 225  
Тел.: 8(8422)32-10-23  
E-mail: ulsubook@yandex.ru

### Редакционная группа:

Е.Г. Туженкова, Е.П. Мамаева,  
Н.В. Пенькова

### Адрес издателя:

432017, Ульяновская обл., г. Ульяновск,  
ул. Л. Толстого, 42

Оригинал-макет подготовлен и тираж  
отпечатан в Издательском центре  
Ульяновского государственного  
университета:

432017, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42

Подписано в печать 16.12.2022.  
Дата выхода в свет 26.12.2022.

Формат 60×84 1/8.  
Усл. печ. л. 18,6. Тираж 500 экз.  
Заказ № 88 /

# УЛЬЯНОВСКИЙ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

**№ 4**  
**2022**

**Главный редактор** – В.И. Мидленко (Ульяновск, Россия)  
**Заместитель главного редактора** – М.В. Балыкин (Ульяновск, Россия)  
**Заместитель главного редактора** – А.М. Шутов (Ульяновск, Россия)  
**Ответственный секретарь** – И.В. Антипов (Ульяновск, Россия)

### Редакционный совет

К. Аллегра (Рим, Италия)  
П.Л. Антигнани (Рим, Италия)  
Е.С. Белозеров (Санкт-Петербург, Россия)  
Ш.Х. Ганцев (Уфа, Россия)  
В.И. Горбунов (Ульяновск, Россия)  
А.В. Жестков (Самара, Россия)  
А.Г. Зарифьян (Бишкек, Кыргызстан)  
В.В. Зинчук (Гродно, Беларусь)  
Л.В. Кактурский (Москва, Россия)  
М.В. Кукош (Нижний Новгород, Россия)  
Е.И. Маевский (Пушкино, Россия)  
А.Л. Максимов (Магадан, Россия)  
А.Б. Песков (Ульяновск, Россия)  
Н.И. Потатуркина-Нестерова (Ульяновск, Россия)  
А. Скудери (Сорокаба, Бразилия)  
С.И. Сороко (Санкт-Петербург, Россия)  
М.М. Танащян (Москва, Россия)  
Е.М. Франциянц (Ростов-на-Дону, Россия)  
Б.П. Чураков (Ульяновск, Россия)  
А.С. Шаназаров (Бишкек, Кыргызстан)

### Редакционная коллегия

И.И. Антонеева (Ульяновск, Россия)  
Ш.К. Батырханов (Алматы, Казахстан)  
Л.А. Белова (Ульяновск, Россия)  
М.И. Бочаров (Ухта, Россия)  
В.Х. Габитов (Бишкек, Кыргызстан)  
Т.П. Генинг (Ульяновск, Россия)  
Ю.П. Герасименко (Санкт-Петербург, Россия)  
Н.Г. Камышев (Санкт-Петербург, Россия)  
С.Г. Кривошеков (Новосибирск, Россия)  
А.И. Кусельман (Ульяновск, Россия)  
Е.Н. Маджидова (Ташкент, Узбекистан)  
В.В. Машин (Ульяновск, Россия)  
А.И. Мидленко (Ульяновск, Россия)  
А.В. Овечкин (Луисвилль, США)  
В.Е. Радзинский (Москва, Россия)  
В.В. Родионов (Москва, Россия)  
Е.М. Романова (Ульяновск, Россия)  
В.И. Рузов (Ульяновск, Россия)  
Ю.В. Саенко (Ульяновск, Россия)  
Л.И. Трубникова (Ульяновск, Россия)  
М.М. Филиппов (Киев, Украина)  
Э. Хусуйин (Киршехир, Турция)  
А.Л. Чарышкин (Ульяновск, Россия)

© Ульяновский государственный университет, 2022

\* Воспроизведение всего или части данного издания  
недопустимо без письменного разрешения редакции.

16+



**Founder**  
ULYANOVSK  
STATE  
UNIVERSITY

The journal is registered  
in the Federal Service  
for Supervision  
in the Sphere of Communications,  
Information Technology  
and Mass Communications.  
Certificate of Registration  
of Media Outlet ПИ  
№ ФС77-77594, December 31, 2019.

ISSN 2227-1848 (Print)  
ISSN 2687-1637 (Online)

**The journal is included by the Higher  
Attestation Commission of the Ministry  
of Education and Science of the Russian  
Federation in the list of Russian reviewed  
scientific journals, in which major scientific  
results of theses for academic degrees  
of doctor and candidate of science have  
to be published**

Circulates  
on the territory  
of the Russian Federation  
and abroad

Price is not fixed

Founded in 2011  
Issued 4 times a year

Index in catalogue "Press of Russia":  
44070

The journal is available  
in the editor's office

**Editorial office:**  
432017, Ul'yanovskaya oblast', Ul'yanovsk,  
Naberezhnaya reki Sviyagi St., 40,  
Building 3, Room 225.  
Tel. 8(8422)32-10-23  
E-mail: ulsubook@yandex.ru

**Editorial team:**  
E.G. Tuzhenkova, E.P. Mamaeva,  
N.V. Penkova

**Publishing office:**  
432017, Ul'yanovskaya oblast', Ul'yanovsk,  
L. Tolstoy St., 42.

The dummy is prepared  
and circulation is printed  
in the Publishing Center  
The Ulyanovsk State University:  
432017, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42

Sent for the press 16.12.2022.  
Date of the press 26.12.2022.

Format 60×84 1/8.  
Print. page 18,6.  
Circulation is 500 copies.  
Order No. 88 /

# ULYANOVSK MEDICO-BIOLOGICAL JOURNAL

**№ 4**  
**2022**

**Editor-in-chief** – V.I. Midlenko (Ulyanovsk, Russia)  
**Vice editor-in-chief** – M.V. Balykin (Ulyanovsk, Russia)  
**Vice editor-in-chief** – A.M. Shutov (Ulyanovsk, Russia)  
**Executive editor** – I.V. Antipov (Ulyanovsk, Russia)

## Editorial Team

C. Allegra (Rome, Italia)  
P.L. Antignani (Rome, Italia)  
E.S. Belozerov (St. Petersburg, Russia)  
S.K. Gantsev (Ufa, Russia)  
V.I. Gorbunov (Ulyanovsk, Russia)  
A.V. Zhestkov (Samara, Russia)  
A.G. Zarif'yan (Bishkek, Kyrgyzstan)  
V.V. Zinchuk (Grodno, Belarus)  
L.V. Kakturskiy (Moscow, Russia)  
M.V. Kukosh (N. Novgorod, Russia)  
E.I. Maevskiy (Pushchino, Russia)  
A.L. Maksimov (Magadan, Russia)  
A.B. Peskov (Ulyanovsk, Russia)  
N.I. Potaturkina-Nesterova (Ulyanovsk, Russia)  
A. Scuderi (Sorocaba, Brazil)  
S.I. Soroko (St. Petersburg, Russia)  
M.M. Tanashyan (Moscow, Russia)  
E.M. Frantsiyants (Rostov-on-Don, Russia)  
B.P. Churakov (Ulyanovsk, Russia)  
A.S. Shanazarov (Bishkek, Kyrgyzstan)

## Editorial Board

I.I. Antoneeva (Ulyanovsk, Russia)  
Sh.K. Batyrkhanov (Almaty, Kazakhstan)  
L.A. Belova (Ulyanovsk, Russia)  
M.I. Bocharov (Ukhta, Russia)  
V.Kh. Gabitov (Bishkek, Kyrgyzstan)  
T.P. Gening (Ulyanovsk, Russia)  
Y.P. Gerasimenko (St. Petersburg, Russia)  
N.G. Kamyshev (St. Petersburg, Russia)  
S.G. Krivoshechekov (Novosibirsk, Russia)  
A.I. Kuselman (Ulyanovsk, Russia)  
E.N. Madzhidova (Tashkent, Uzbekistan)  
V.V. Mashin (Ulyanovsk, Russia)  
A.I. Midlenko (Ulyanovsk, Russia)  
A.V. Ovechkin (Louisville, USA)  
V.E. Radzinsky (Moscow, Russia)  
V.V. Rodionov (Moscow, Russia)  
E.M. Romanova (Ulyanovsk, Russia)  
V.I. Ruzov (Moscow, Russia)  
Y.V. Saenko (Ulyanovsk, Russia)  
L.I. Trubnikova (Ulyanovsk, Russia)  
M.M. Filippov (Kiev, Ukraine)  
E. Huseyin (Kirsehir, Turkey)  
A.L. Charyshkin (Ulyanovsk, Russia)

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА .....</b>	<b>6</b>
Журман В.Н., Масленникова Т.Ю., Елисеева Е.В., Матюшкина Л.С. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЖИДКОСТНОЙ ЦИТОЛОГИИ КАК СКРИНИНГА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ .....	6
Ситникова А.И., Белова Л.А., Машин В.В., Матвеева Л.В., Белов Д.В. ВАРИАНТЫ СТРОЕНИЯ ВЕНОЗНЫХ СИНУСОВ У ПАЦИЕНТОВ С ЦЕРЕБРАЛЬНЫМИ ВЕНОЗНЫМИ ТРОМБОЗАМИ .....	19
Носкова Е.В., Симонова Ж.Г. ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЮ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ .....	30
Сизова О.А., Ефремова Н.В., Румянцева З.С. ПОРАЖЕНИЕ ЛЕГКИХ КАК ОСЛОЖНЕНИЕ ЮВЕНИЛЬНОГО АРТРИТА С СИСТЕМНЫМ НАЧАЛОМ .....	38
Сакаева Э.Р., Шутов А.М., Ефремова Е.В., Попондополо И.О. ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 .....	49
Рязанцев В.Е., Власов А.П., Степанов Н.Ю., Власова Т.И., Машнин И.В., Дуваев З.А. НЕФРОПРОТЕКТОРНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ОСТРОМ ПЕРИТОНИТЕ.....	58
Азимов Р.Х., Горский В.А., Власов А.П., Шемятовский К.А., Глушков П.С., Мадрахимов Ш.Н. ПРОЦЕСС ЗАЖИВЛЕНИЯ ТКАНЕЙ ПРИ АЛЛОГЕРНИОПЛАСТИКЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РАЗЛИЧНЫХ ПЛАСТИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ У БОЛЬНЫХ ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА .....	66
Каспарова А.Э., Кутефа Е.И., Васильковская Е.Н., Чегус Л.А., Чёрная Е.Е., Реутова И.Е., Реутов Д.В. ОСЛОЖНЕНИЯ ГЕСТАЦИИ И ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ РОДОВ У БЕРЕМЕННЫХ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ, РОДОРАЗРЕШЕННЫХ В ОКРУЖНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ БОЛЬНИЦЕ ГОРОДА ХАНТЫ-МАНСИЙСКА .....	74
<b>ФИЗИОЛОГИЯ.....</b>	<b>93</b>
Зайнеева Р.Ш., Гильмутдинова А.К., Золотовский И.О., Хохлова А.В., Рибенек В.А., Генинг Т.П. ЛАЗЕРНЫЕ АДЪЮВАНТЫ: ОСОБЕННОСТИ И ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ.....	93
Безменова И.Н. ОЦЕНКА РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ГЕНОВ-КАНДИДАТОВ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ПОПУЛЯЦИИ ПРИШЛЫХ ЖИТЕЛЕЙ СЕВЕРО-ВОСТОКА РОССИИ.....	109
Белозеров Е.С., Шукина Н.А., Сметанин А.Л., Андрянов А.И., Коростелева О.Г., Мартынова Е.С. СОСТОЯНИЕ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА.....	120
Бяловский Ю.Ю., Ракитина И.С. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО РЕСПИРАТОРНОГО СОПРОТИВЛЕНИЯ ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ ФИЗИЧЕСКОЙ ПОДГОТОВКИ ДЗЮДОИСТОВ.....	128
Захватов А.Н., Хайдар Д.А., Захаркин И.А., Курмышева Т.В., Тамбовцев С.А., Курмышев А.С., Паршина А.Ю., Журавлева И.Ю. РОЛЬ ЦИТОКИНОПОСРЕДОВАННЫХ РЕАКЦИЙ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПАРОДОНТИТА.....	139
Расторгуева Е.В., Погодина Е.С., Юрова Е.В., Белобородов Е.А., Сугак Д.Е., Саенко Ю.В., Фомин А.Н. ЭКСПРЕССИЯ H/АСА мЯкРНК В КЛЕТОЧНЫХ ЛИНИЯХ С ХРОМОСОМНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ ПОСЛЕ ОБЛУЧЕНИЯ .....	149

# CONTENTS

<b>CLINICAL MEDICINE</b> .....	<b>6</b>
<b>Zhurman V.N., Maslennikova T.Yu., Eliseeva E.V., Matyushkina L.S.</b> EFFECTIVENESS OF LIQUID-BASED CYTOLOGY AS CERVICAL CANCER SCREENING.....	6
<b>Sitnikova A.I., Belova L.A., Mashin V.V., Matveeva L.V., Belov D.V.</b> VARIANTS OF VENOUS SINUS STRUCTURE IN PATIENTS WITH CEREBRAL VENOUS THROMBOSIS.....	19
<b>Noskova E.V., Simonova Zh.G.</b> QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE AND BRONCHIAL ASTHMA.....	30
<b>Sizova O.A., Efremova N.V., Rumyantseva Z.S.</b> LUNG DAMAGE AS A COMPLICATION OF SYSTEMIC JUVENILE ARTHRITIS.....	38
<b>Sakaeva E.R., Shutov A.M., Efremova E.V., Popondopolo I.O.</b> ACUTE KIDNEY INJURY IN COVID-19 PATIENTS.....	49
<b>Ryazantsev V.E., Vlasov A.P., Stepanov N.Yu., Vlasova T.I., Mashnin I.V., Duvayarov Z.A.</b> NEPHROPROTECTIVE THERAPY IN ACUTE PERITONITIS.....	58
<b>Azimov R.Kh., Gorskiy V.A., Vlasov A.P., Shemyatovskiy K.A., Glushkov P.S., Madrakhimov Sh.N.</b> TISSUE HEALING IN OVERWEIGHT PATIENTS DURING ALLOHERNIOPLASTY WITH VARIOUS PLASTIC MATERIALS.....	66
<b>Kasparova A.E., Kutefa E.I., Vasil'kovskaya E.N., Chegus L.A., Chernaya E.E., Reutova I.E., Reutov D.V.</b> PREGNANCY COMPLICATIONS AND MODE OF DELIVERY IN COVID-19 WOMEN PERFORMING DELIVERY IN THE DISTRICT CLINICAL HOSPITAL IN KHANTY-MANSIYSK.....	74
<b>PHYSIOLOGY</b> .....	<b>93</b>
<b>Zayneeva R.Sh., Gil'mutdinova A.K., Zolotovskiy I.O., Khokhlova A.V., Ribenek V.A., Gening T.P.</b> LASER ADJUVANTS: KEY FEATURES AND SPECIFICITY.....	93
<b>Bezmenova I.N.</b> PREVALENCE OF ARTERIAL HYPERTENSION CANDIDATE GENES IN THE NEWLY ARRIVED POPULATION OF THE NORTH-EAST RUSSIA.....	109
<b>Belozеров E.S., Shchukina N.A., Smetanin A.L., Andriyanov A.I., Korosteleva O.G., Martynova E.S.</b> LIPID METABOLISM IN YOUNG MILITARY MEN.....	120
<b>Byalovskiy Yu.Yu., Rakitina I.S.</b> EFFECTIVENESS OF ADDITIONAL RESPIRATORY RESISTANCE FOR PHYSICAL FITNESS OF JUDO ATHLETES.....	128
<b>Zakhvatov A.N., Khaydar D.A., Zakharkin I.A., Kurmysheva T.V., Tambovtsev S.A., Kurmyshev A.S., Parshina A.Yu., Zhuravleva I.Yu.</b> CYTOKINE-MEDIATED REACTIONS IN THE PATHOGENESIS OF EXPERIMENTAL PERIODONTITIS.....	139
<b>Rastorgueva E.V., Pogodina E.S., Yurova E.V., Beloborodov E.A., Sugak D.E., Saenko Yu.V., Fomin A.N.</b> EXPRESSION OF H/ACA snoRNA IN CELL LINES WITH CHROMOSOMAL ABNORMALITIES AFTER IRRADIATION.....	149

# КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 61-618-7

DOI 10.34014/2227-1848-2022-4-6-18

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЖИДКОСТНОЙ ЦИТОЛОГИИ КАК СКРИНИНГА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

В.Н. Журман<sup>1</sup>, Т.Ю. Масленникова<sup>2</sup>, Е.В. Елисеева<sup>3</sup>, Л.С. Матюшкина<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер», г. Владивосток, Россия;

<sup>2</sup> ООО «Св. Мария», г. Владивосток, Россия;

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Тихоокеанский медицинский университет» Минздрава России,  
г. Владивосток, Россия

*Заболеемость раком шейки матки постепенно смещается в более ранний возрастной диапазон, что создает множество проблем, включая уменьшение продолжительности жизни, укорочение трудоспособного и фертильного периодов, усиление социально-экономического бремени на систему здравоохранения и государство в целом. Выходом из данной ситуации может стать применение скрининга с использованием жидкостной цитологии, позволяющей диагностировать дисплазии и начальные проявления рака на стадии *in situ*.*

*Целью настоящей статьи является анализ возможных преимуществ жидкостной цитологии для проведения массового скрининга.*

**Ключевые слова:** рак шейки матки, традиционная цитология, жидкостная цитология, вирус папилломы человека.

Рак шейки матки (РШМ) занимает третье место в структуре всех злокачественных заболеваний у женщин [1]. Каждый год во всем мире выявляют порядка полумиллиона случаев РШМ. Так, в 2018 г. было диагностировано 570 тыс. новых случаев заболевания, а 311 тыс. женщин умерли от РМШ. В России ежегодно РШМ заболевают несколько десятков тысяч женщин. В 2020 г. злокачественные новообразования шейки матки были обнаружены у 15 500 женщин, что составило 19,7 на 100 тыс. женского населения РФ, и лишь в 30,8 % случаев рак был диагностирован на стадии *in situ* [2–5]. Среди женщин моложе 30 лет РШМ служит причиной смерти в 8 % случаев, а в диапазоне 30–39 лет 24 % женщин умирает от данного заболевания [2].

Количество запущенных случаев РШМ в РФ достаточно велико и варьируется от 15,25 % в Тамбовской области до 49,5 % в

Астраханской (в среднем по России 32,6 %). В то же время охват женского населения скрининговыми исследованиями недостаточен. Наиболее благоприятная в этом отношении ситуация наблюдается в Тамбовской области, где 94,8 % женщин проходят цитологический скрининг, там же отмечается наибольший процент выявленных больных РШМ (88,3 %) и самая низкая летальность (1,5 %). Для России частота выявления рассматриваемой патологии и летальность от нее составляют 41,8 % и 3,3 % соответственно [6].

В последние годы пиковая заболеваемость РШМ сместилась в сторону более молодых возрастов и на 40–44-летних женщин приходится 41,3 % всех случаев [7]. Такие изменения усиливают социально-экономическую значимость проблемы. Раннее выявление РШМ на доклинической стадии позволяет избежать травматичных радикальных операций,

снижающих работоспособность и приводящих к инвалидизации пациенток, а также уменьшает показатели смертности [1, 8].

В мае 2018 г. ВОЗ выступила с предложением ликвидировать рак шейки матки во всем мире. Более 70 стран отреагировали на этот призыв. 17 ноября 2020 г. ВОЗ опубликовала глобальную стратегию по ликвидации РШМ как большой проблемы здравоохранения. 194 страны выразили готовность участвовать в данном проекте [5].

Первым этапом реализации стратегии ВОЗ является массовый скрининг женской популяции на выявление РШМ и предраковых состояний, а наиболее перспективным методом скрининга – жидкостная цитология.

Целью настоящей статьи является анализ преимуществ жидкостной цитологии для диагностики РШМ.

#### ***Развитие цитологического метода в диагностике рака шейки матки***

Впервые о возможности диагностики рака посредством идентификации измененных клеток под микроскопом упомянул Уолтер Хейл Уолс в 1843 г. Первопроходцем в диагностике РШМ посредством цитологического исследования был румынский доктор Ауреп Бабеш, который применял платиновую петлю для взятия клеточного материала. Однако наиболее информативный тест был предложен врачом греческого происхождения Георгиосом Николау Папаниколау, который в своей книге «Диагностика рака матки по вагинальному мазку» (1943 г.) продемонстрировал возможность правильной классификации заболевания на основании цитологической картины окрашенного вагинального мазка [9]. Применение ПАП-теста позволило снизить заболеваемость РШМ в США с середины 1960-х до середины 1980-х гг. практически на 70,0 %. Данный промежуток времени характеризуется инициацией программы скрининга с использованием ПАП-теста и в ряде других стран [10–12].

Хотя традиционная цитология дает хорошие результаты и является бюджетным диагностическим средством, ее информативность определяется качеством приготовленных мазков. При неадекватном заборе материала и неправильном нанесении на стекло появляются ложноотрицательные результаты [7, 13].

В связи с этим была разработана методика жидкостной цитологии, при которой биологический материал погружается в специальную транспортную жидкость.

Не все представители медицинского профессионального сообщества признают преимущества жидкостной цитологии. Так, В. Patsner утверждал, что внедрение данного метода продиктовано стремлением обеспечить унификацию цитологических отчетов [14].

Международная организация акушеров-гинекологов (FIGO) рекомендует для проведения скринингового исследования РШМ комбинацию методов, включающих онкоцитологию и тестирование на вирус папилломы человека (ВПЧ) каждые 5 лет [3].

#### ***Совершенствование технических приемов жидкостной цитологии***

Несмотря на недостаточную чувствительность, цитология считается золотым стандартом диагностики РШМ и предраковых состояний. Взятый щеткой с шейки матки материал размещается в транспортной жидкости, что значительно снижает потери биологического субстрата. Автоцитологическая система Auto Cyte PREP System позволяет сравнивать заложенные в программу компьютера морфологические шаблоны с клетками, равномерно размещенными на стекле в виде монослоя. Программа оценивает морфологию клеток, фон (детрит, слизь), характер расположения (отдельно, пластами), клеточные включения [15].

Жидкостная цитология дополняется методами компьютерной обработки изображений, позволяющими качественно классифицировать клетки. Большинство задействованных на сегодняшний день программных алгоритмов эффективно решают бинарную задачу по дифференцировке нормы и патологии. Точность такого разделения достигает 93,78 %. Принятый алгоритм позволяет обходить такое препятствие, как чрезмерная скученность перекрывающихся друг друга клеток в препарате, и определять ядерно-цитоплазматическое соотношение, которое увеличено в измененных клетках [4].

Не так давно были разработаны компьютерные программы с открытым исходным кодом, предназначенные для анализа микроскопических изображений клеток. Среди прочего

их предполагают использовать для исследования мазков, приготовленных с использованием метода жидкостной цитологии. Применение таких программ позволит существенно сэкономить на покупке дорогостоящего программного пакета [16].

В настоящее время существует несколько коммерчески доступных систем жидкостной цитологии для ПАП-тестирования: ThinPrep™ (Hologic, США), SurePath™ (BD and Company, Нидерланды, США), E-prepProcessor и CellPrep (Biodyne, Южная Корея), процессор Novaprep NPS (Франция) и др. Жидкостная цитология сложнее в обработке и дороже, чем традиционная. В течение последнего десятилетия именно системы ThinPrep и SurePath стали альтернативой традиционному методу цитологического исследования в программах скрининга рака шейки матки в Дании, Нидерландах, Великобритании, США [17].

Внедрение в цитологию системы ThinPrep привело к увеличению выявления внутриэпителиальных поражений низкой степени (дисплазия I степени) на 65 % и к повышению качества образцов по сравнению с традиционным ПАП-тестом [18, 19]. Кроме того, система ThinPrep повышает чувствительность в обнаружении железистых поражений (аденокарциномы) [20]. M. Fremont-Smith и et al. зафиксирован рост выявления клеток плоского эпителия неясного генеза, интраэпителиальных поражений плоского эпителия низкой и высокой степеней (дисплазия I и дисплазия II–III степеней) на 75,1, 107,2 и 64,4 % соответственно и обнаружено статистически значимое снижение (58,4 %) доли неудовлетворительных мазков при использовании системы SurePathPapTest по сравнению с применением традиционного ПАП-теста [21]. При использовании системы SurePathPapTest, по сравнению с методом традиционной цитологии, частота выявления интраэпителиальной дисплазии CIN I, II, III увеличилась на 14,0, 14,0 и 6,0 % соответственно [22].

#### ***Преимущества жидкостной цитологии в диагностике рака шейки матки***

Отечественные и зарубежные публикации дают противоречивые оценки сравнения результатов традиционного ПАП-теста и жидкостной цитологии. Так, в исследовании

С.И. Елгиной и соавт. чувствительность и специфичность для ПАП-теста и жидкостной цитологии составили соответственно 31 % и 74 %, 86% и 73%. То есть жидкостная цитология превосходила традиционный ПАП-тест по чувствительности, но по специфичности данные были менее удовлетворительными, что заставляет с осторожностью относиться к интерпретации отрицательных результатов. В том же исследовании прогностическая ценность положительного результата для ПАП-теста и жидкостной цитологии равнялась 85 % и 86 %, а прогностическая ценность отрицательного результата – 55 % и 33 % соответственно [3].

Сравнение данных прицельной гистологии и жидкостной цитологии материала шейки матки и цервикального канала выявило совпадение результатов лишь в 106 (65,8 %) наблюдений. В двух случаях были верифицированы изменения, соответствующие CIN II, а в остальных – признаки атипии отсутствовали [23].

Сопоставление традиционного ПАП-метода и жидкостной цитологии в индийском госпитале не выявило статистически значимой разницы в обнаружении атипичных эпителиальных клеток. Однако неудовлетворительные по качеству мазки достоверно чаще наблюдались (7,1 %) при использовании обычного метода, чем при использовании жидкостной цитологии (1,61 %) [24]. Похожее исследование было проведено в Пакистане, где с помощью жидкостной цитологии были приготовлены 1503 мазка, а еще 2426 образцов были приготовлены методом обычного мазка по Папаниколу. Низким качеством характеризовались 1,3 % обычных мазков и 1,2 % мазков для жидкостной цитологии. Частота обнаружения плоскоклеточных интраэпителиальных поражений была достоверно выше (2,1 %) при использовании жидкостной цитологии по сравнению с обычной цитологией (0,6 %) [25].

В другом исследовании, проведенном в Казахстане, при парном сравнении (n=494) двух методик в случае приготовления обычного ПАП-мазка количество неинформативных составило 0,2 %, а при использовании жидкостной цитологии (Cell Scan) – 5,9 %. Чувствительность и специфичность в первом

и втором случаях составили соответственно 90,4 % и 90,0 %, 83,3 % и 92,5 % [26].

В Таиланде было проведено более масштабное исследование (n=28 564). Неудовлетворительные по качеству мазки для простого ПАП-теста и жидкостной цитологии составляли 52,3 % и 40,5 % соответственно (p<0,05), а чувствительность и специфичность в отношении рака шейки матки достоверно не различались и равнялись 42,5 % vs 26,1 % и 99,9 % vs 100,0 %. Точность традиционного ПАП-теста и жидкостной цитологии была одинаковой и составляла 99,7 %. Авторы отмечали более высокое качество мазков, полученных с использованием жидкостной цитологии [27].

В медицинском университете г. Йезд (Иран) были проанализированы 150 случаев с атипическими изменениями в шейке матки. Всем женщинам провели кольпоскопию и выполнили цитологическое исследование традиционным ПАП-тестом и методом жидкостной цитологии. Для традиционного ПАП-метода чувствительность, специфичность и точность диагностики равнялись соответственно 51, 66,6 и 92 %. Для жидкостной цитологии аналогичные показатели были равны 55,3, 77,7 и 56,6 % [28].

В штате Пернамбуку (Бразилия) проанализировали биоматериал шейки матки 525 пациенток традиционным ПАП-тестом и жидкостной цитологией ThinPrep. Использование метода ThinPrep привело к снижению частоты

встречаемости неудовлетворительных результатов с 4,38 % до 1,71 % ( $\chi^2=5,28$ ; p=0,02) и увеличению количества диагностированных цитопатологических изменений с 2,47 % до 3,04 %, что подтвердило преимущества данного метода [29].

В работе R.K. Sherwani et al. (n=160) было показано, что чувствительность и специфичность обычного ПАП-теста составляют 53,7 % и 50 %, жидкостной цитологии – 97,6 % и 50 %. Преимущества метода жидкостной цитологии заключаются в высоком качестве подготовки биологического материала на предметном стекле [30].

На клеточном материале 97 женщин было продемонстрировано, что при использовании жидкостной цитологии (мануальное исполнение) частота получения удовлетворительных препаратов составляет 88,7 %, чувствительность и специфичность – 22,22 % и 95,65 %. Для традиционного ПАП-метода аналогичные показатели равны соответственно 86,6, 33,33 и 95,5 %. Различия между методами не были статистически значимыми [31].

Анализ, десяти статей, в которых сравнивались традиционный ПАП-тест и жидкостная цитология ThinPrep и объединялись данные 21 752 пациенток, показал, что чувствительность и специфичность традиционного ПАП-теста составили соответственно 68 % и 79 %, ThinPrep – 76 % и 86 % [32]. Результаты анализа приведены в табл. 1.

Таблица 1  
Table 1

**Результаты определения чувствительности и специфичности при диагностике рака шейки матки классическим ПАП-тестом и методом жидкостной цитологии**

**Determination of sensitivity and specificity in the diagnosis of cervical cancer by PAP test and liquid-based cytology**

Ссылка Reference	Год публикации Year of publication	Число пациенток, n Number of patients, n	Классический ПАП-тест PAP test		Жидкостная цитология Liquid-based cytology	
			Чувствительность, % Sensitivity, %	Специфичность, % Specificity, %	Чувствительность, % Sensitivity, %	Специфичность, % Specificity, %
[32]	2003	21 752	68	79	76	86
[30]	2007	160	53,7	50	97,6	50
[28]	2013	150	51	66,6	55,3	77,7

Ссылка Reference	Год публикации Year of publication	Число пациентов, n Number of patients, n	Классический ПАП-тест PAP test		Жидкостная цитология Liquid-based cytology	
			Чувствительность, % Sensitivity, %	Специфичность, % Specificity, %	Чувствительность, % Sensitivity, %	Специфичность, % Specificity, %
[31]	2017	97	33,33	95,5	22,22	95,65
[3]	2018	46	31	86	74	73
[27]	2018	28 564	42,5	99,9	26,1	100
[26]	2020	494	90,4	90,0	83,3	92,5
[12]	2021	381	-	-	87	78,8

Исследование, проведенное в Твери, выявило, что внедрение жидкостной цитологии привело не только к увеличению числа обнаруженных интраэпителиальных изменений, но и к существенному уменьшению количества неинформативных препаратов (с 22 % до 0,42 %) [33].

Все чаще метод жидкостной цитологии дополняют тестированием на содержание вируса папилломы человека. Для дисплазий в стадии от CIN III и выше чувствительность при цитологическом исследовании составляет 46–50 %, а при добавлении ВПЧ-тестирования она достигает 86–97 % [2].

Дополнение жидкостной цитологии тестами на ВПЧ дает возможность повысить диагностическую ценность скрининга. ВПЧ-тесты имеют близкую к 100 % чувствительность в отношении предопухолевых поражений и РШМ. Чувствительность для поражений от CIN III и выше достигает 100 % при сочетании с жидкостной цитологией с определением биомаркеров p16/Ki-67 [34]. В исследовании С.С. Chen и et al. объединение методов жидкостной цитологии и иммуноцитохимии при диагностике РШМ позволяло достичь чувствительности и специфичности, равных 91 % и 64 % соответственно [35].

Скрининг, проведенный в 54 медицинских учреждениях Ростовской области и включающий жидкостную цитологию с ВПЧ-тестированием, существенно улучшил диагностику интраэпителиальных и злокачественных

поражений. При этом у 87,2 % женщин патологические изменения не были выявлены [36].

Сочетание жидкостной цитологии с анализом на экспрессию онкомаркеров миРНК-20а и миРНК-375 в клетках цервикального канала повысило диагностическую чувствительность с 87 % до 95,1 %, а специфичность с 78,8 % до 93,9 % [37].

Улучшение качества препаратов было весомой причиной включения жидкостной цитологии в Программу профилактики рака в Англии (England's cancer prevention program). Официальные отчеты (в т.ч. из Шотландии) подтверждают более высокую частоту выявления заболеваний шейки матки и более высокую прогностическую ценность метода [38].

#### **Экономическая целесообразность использования метода жидкостной цитологии для скрининга рака шейки матки**

Всеохватывающий скрининг с выявлением дисплазий и ранних стадий РШМ, а также незамедлительное лечение выявленной патологии могут оказать положительный социально-экономический эффект, проявляющийся в таких характеристиках, как увеличение общей продолжительности жизни, удлинение периода трудоспособности, сохранение фертильности, приводящее к улучшению демографической ситуации, снижение затрат системы здравоохранения и социального сектора. В статье А.В. Концевой и соавт. при анализе экономического ущерба от онкологических заболеваний 10 наиболее распространен-

ных локализаций (включая РШМ) было показано, что за 2016 г. совокупный экономический ущерб от них достиг 241,3 млрд руб. (0,3 % ВВП РФ). Прямые затраты составили 71,7 % от указанной суммы, в то время как потери из-за преждевременной смертности и инвалидности – 28,3 %. Несмотря на небольшую смертность от РШМ (5 тыс. умерших), потерянные годы потенциальной жизни (53 тыс. человеко-лет) оказались очень велики из-за смертности в относительно молодом возрасте. Общая сумма ущерба непосредственно от РШМ в РФ в 2016 г. равнялась 8567,2 млн руб. Из них на прямые медицинские затраты приходилось 4362,8 млн руб.; пособия по утрате трудоспособности – 339,9; выплату пенсий по инвалидности – 618,2; потери от инвалидности – 85,8; потери от преждевременной смертности – 3160,6 млн руб. [39]. Для экстраполяции указанных сумм на последующие временные периоды авторы предлагают перемножить сумму ущерба на индексы роста потребительских цен за соответствующие годы. Однако на сайте Федеральной службы государственной статистики [40] приведены индексы лишь до 2020 г. включительно. Кроме того, в свете последних событий доступ к западным технологиям для РФ ограничен, что делает их использование непропорционально дорогим, в связи с чем истинные затраты на настоящий момент могут быть оценены только ретроспективно в дальнейшие периоды.

Скрининг рака шейки матки с использованием цитологических методов позволяет снизить заболеваемость на 50 % [34]. Для сокращения экономических затрат желательно проводить организованный скрининг, который подразумевает единый национальный реестр данных, контроль маршрутизации, систему контроля качества и приглашения на исследование. Дополнение жидкостной цитологии ВПЧ-тестами хотя и более затратно на первом этапе, но дает возможность удлинить промежуток между раундами скрининга до 5 лет. Приглашение на скрининг РШМ женщин моложе 25 лет характеризуется небольшим положительным эффектом и повышенным риском таких негативных явлений, как ложноположительные результаты с последующими инвазивными вмешательствами, способными снижать

фертильную функцию. Решение о скрининге для женщин старше 64 лет базируется на величинах средней продолжительности жизни и ориентируется на экономические возможности страны. Программа считается экономически рентабельной, если дополнительное продление жизни на 1 год не сопровождается затратами, превышающими некий порог, который общество соглашается платить. Для Великобритании этот порог равняется 20–30 тыс. фунтов, а для США – до 100 тыс. долларов [41]. Однако в большинстве других стран подобные термины в практическом здравоохранении не рассматриваются.

Итак, рассмотренные в статье опубликованные данные не позволяют утверждать, что жидкостная цитология демонстрирует достоверное повышение чувствительности и специфичности диагностики РШМ, хотя в большинстве работ эти показатели превосходили таковые для традиционного ПАП-теста. Тем не менее согласованность результатов жидкостной цитологии с гистологической картиной выше, чем для обычной цитологии. Немаловажным моментом является существенное улучшение качества препаратов. Депонирование клеточного материала в транспортной среде позволяет использовать его избыток для дополнительных исследований: тестов на ВПЧ, определения маркеров пролиферации и онкомаркеров. Удобство сбора и транспортировки образца делает жидкостную цитологию оптимальным методом для проведения массового скрининга РШМ и предраковых состояний. Ранняя диагностика РШМ дает возможность быстрого проведения оперативного вмешательства с применением атравматичных техник, что не только снизит смертность от РШМ, но продлит трудоспособный и фертильный периоды в жизни женщины, а также существенно уменьшит затраты в системе здравоохранения и социальных служб.

Все вышеизложенное позволяет сделать следующие выводы:

- 1) большинство публикаций показало большую чувствительность и специфичность метода жидкостной цитологии по сравнению с традиционным ПАП-тестом, однако в значительном ряде сообщений это различие не было статистически значимым;

2) важным преимуществом жидкостной цитологии является увеличение числа информативных, качественных препаратов;

3) удобство взятия и транспортировки биологического материала делает жидкостную цитологию предпочтительной для проведения массового скрининга;

4) использование жидкостной цитологии

дает возможность проводить дополнительные тесты на основе уже собранного материала;

5) применение автоматической системы обработки материала и компьютерных программ обработки изображения открывает перспективы реализации метода жидкостной цитологии с минимальным участием медицинского специалиста.

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

### Литература

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О., ред. Злокачественные новообразования в России в 2020 г. (заболеваемость и смертность). Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2021. 252.
2. Аксаментов А.К., Мельникова Н.В., Колышкина Н.А., Кучерова О.Н., Баклаушев В.П. Дополнительные диагностические возможности в практике ПАП-теста методом жидкостной цитологии. Клиническая практика. 2021; 12 (1): 82–89. DOI: 10.17816/clinpract64982.
3. Елгина С.И., Золотаревская О.С., Разумова В.А., Кратовский А.Ю. Применение жидкостной цитологии в ранней диагностике рака шейки матки. Мать и дитя в Кузбассе. 2018; 3 (74): 46–49.
4. Константинова Ю.С., Крашенков О.П., Рябов М.М., Баяндина Н.Н., Федосеева Н.Н. Автоматизированный цервикальный скрининг на основе жидкостной цитологии (ПАП-тест). Современные подходы в машинном обучении анализа изображений. Трудный пациент. 2021; 19 (4): 25–29. DOI: 10.224412/2074-1005-2021-4-25-29.
5. Zhang S., Xu H., Zhang L., Qiao Y. Cervical cancer: Epidemiology, risk factors and screening. Chin J Cancer Res. 2020; 32 (6): 720–728. DOI: 10.21147/j.issn.
6. Сметанина С.В. Аспекты организации скрининга рака шейки матки. Новости клинической цитологии России. 2021; 25 (2): 12–18. DOI: <https://doi.org/10.24412/1562-4943-2021-2-0002>.
7. Горяева А.Э., Петров Ю.А. Скрининг рака шейки матки. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2018; 4: 171–175. URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=12205> (дата обращения: 6.05.2022).
8. Паяниди Ю.Г., Комарова Л.Г., Козаченко В.П., Кузнецов В.В., Кашурников А.Ю., Жордания К.И. Скрининг рака шейки матки. Взгляд клинициста. Онкогинекология. 2013; 1: 35–42.
9. Григорьева К.Н. Георгиос Николау Папаниколау (1883–1962). Акушерство, гинекология и репродукция. 2020; 14 (1): 112–116. DOI: <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2020.14.1.112-116>.
10. Минкина Г.Н. Цитологический скрининг рака шейки матки: от традиционного ПАП-теста к компьютерным технологиям. Акушерство, гинекология и репродукция. 2017; 11 (1): 56–63. DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.1.056-063.
11. Curry S.J., Krist A.H., Owens D.K., Barry M.J., Caughey A.B., Davidson K.W., Doubeni C.A., Epling J.W., Kemper A.R., Kubik M., Landefeld C.S., Mangione C.M., Phipps M.G., Silverstein M., Simon M.A., Tseng C.-W., Wong J.B. Screening for Cervical Cancer. JAMA. 2018; 320 (7): 674. DOI: 10.1001/jama.2018.10897.
12. Rask J., Lynge E., Franzmann M., Hansen B., Hjortebjerg A., Rygaard C., Schledermann D., Wählin A., Rebolj M. Impact of technology on cytology outcome in cervical cancer screening of young and older women. International journal of cancer. 2014; 134 (9): 2168–2179. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.28532>.
13. Воробьев С.Л., Иванова Т.М., Костючек И.Н., Новик В.И., Славнова Е.Н., Трошин В.П., Шабалова И.П. Цитологический скрининг рака шейки матки: методические рекомендации. Смоленск; 2013. 15.
14. Patsner B. Evidence-Based Medicine Versus Liquid Based Cytology. Obstetrics & Gynecology. 2008; 111 (4): 991–992. DOI: 10.1097/aog.0b013e31816bfcdf.
15. Смирнова Т.А. Современные аспекты дисплазии шейки матки. Медицинский журнал. 2021; 4: 31–37. DOI: <https://doi.org/10.51922/1818-426X.2021.4.31>.

16. Кононова И.В., Софронова С.И., Кириллина М.П., Мамаева С.Н. Компьютерные программы с открытым кодом для анализа мазков шейки матки на онкоцитологию. Современные проблемы науки и образования. 2021; 5. DOI: 10.17513/spno.31115.
17. Nance K.V. Evolution of Pap Evolution of Pap testing at a community hospital: a ten year experience. *Diagn Cytopathol.* 2007; 35 (3): 148–153.
18. Bigras G., Malgorzata A.R., Lamercy J.M., Kunz B., Chatelain J.P., Reymond O., Cornaz D. Keeping collecting device in liquid medium is mandatory to ensure optimized liquid-based cervical cytologic sampling. *J Low Gen Tract Dis.* 2003; 7: 168–174.
19. Umana A., Dunsmore H., Herbert A., Jokhan A., Kubba A. Are significant numbers of abnormal cells lost on the discarded ThinPrep(R) broom when used for cervical cytology? *Cytopathology.* 2013; 24: 228–234.
20. Gibb R.K., Martens M.G. The impact of liquidbased cytology in decreasing the incidence of cervical cancer. *Rev Obstet Gynecol.* 2011; 4 (1): 2–11.
21. Fremont-Smith M., Marino J., Griffin B., Spencer L., Bolick D. Comparison of the SurePath liquid-based Papanicolaou smear with the conventional Papanicolaou smear in a multisite direct-to-vial study. *Cancer.* 2004; 102: 269–279.
22. Rozemeijer K., Penning C., Siebers A.G., Naber S.K., Matthijsse S.M., van Ballegooijen M., van Kemenade F.J., de Kok I.M. Comparing SurePath, ThinPrep, and conventional cytology as primary test method: SurePath is associated with increased CIN II+ detection rates. *Cancer Causes Control.* 2016; 27 (1): 15–25. DOI: 10.1007/s10552-015-0678-1.
23. Гасангусейнова Ж.А., Гасанбекова З.А., Исаева З.У. Эффективность цитологического исследования при диагностике цервикальных интраэпителиальных неоплазий. *Norwegian Journal of development of the International Science.* 2021; 67: 37–39.
24. Pankaj S., Nazneen S., Kumari S., Kumari A., Kumari A., Kumari J., Choudhary V., Kumar S. Comparison of conventional Pap smear and liquid-based cytology: A study of cervical cancer screening at tertiary care in Bihar. *Indian J Cancer.* 2018; 55 (1): 80–83. DOI: 10.4103/ijc.IJC\_352\_17.
25. Hashmi A.A., Naz S., Ahmed O., Yaqeen S.R., Irfan M., Asif M.G., Kamal A., Faridi N. Comparison of Liquid-Based Cytology and Conventional Papanicolaou Smear for Cervical Cancer Screening: An Experience From Pakistan. *Cureus.* 2020; 12 (12): e12293. DOI: 10.7759/cureus.12293.
26. Balmagambetova S., Gabutti G., Koishybaev A., Acuti Martellucci C., Urazayev O., Sakiyeva K., Bekova K.J. Cervical screening in Western Kazakhstan: Liquid-based cytology “Cell Scan” versus azur-eosin staining. *Med Screen.* 2020; 27 (2): 90–95. DOI: 10.1177/0969141319885409.
27. Phaliwong P., Pariyawateekul P., Khuakoonratt N., Sirichai W., Bhamarapratana K., Suwannarurk K. Cervical Cancer Detection between Conventional and Liquid Based Cervical Cytology: a 6-Year Experience in Northern Bangkok Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2018; 19 (5): 1331–1336. DOI: 10.22034/APJCP.2018.19.5.1331.
28. Karimi-Zarchi M., Peighambari F., Karimi N., Rohi M., Chiti Z. A Comparison of 3 Ways of Conventional Pap Smear, Liquid-Based Cytology and Colposcopy vs Cervical Biopsy for Early Diagnosis of Premalignant Lesions or Cervical Cancer in Women with Abnormal Conventional Pap Test. *Int J Biomed Sci.* 2013; 9 (4): 205–210.
29. Costa M.O., Heráclio S.A., Coelho A.V., Acioly V.L., Souza P.R., Correia M.T. Comparison of conventional Papanicolaou cytology samples with liquid-based cervical cytology samples from women in Pernambuco, Brazil. *Braz J Med Biol Res.* 2015; 48 (9): 831–838. DOI: 10.1590/1414-431X20154252.
30. Sherwani R.K., Khan T., Akhtar K., Zeba A., Siddiqui F.A., Rahman K., Afsan N. Conventional Pap smear and liquid based cytology for cervical cancer screening-A comparative srudy. *J of cytology.* 2007; 24: 167–172.
31. Dhananjaya C., Kumari K. Comparison of manual liquid based cytology and conventional Pap smear in cervical cancer screening. *Natl J Lab Med.* 2017; 6 (3): PO32–PO37. DOI: 10.7860/NJLM/2017/26632:2221.
32. Abulafia O., Pezzullo J.C., Sherer D.M. Performance of ThinPrep liquid-based cervical cytology in comparison with conventionally prepared Papanicolaou smears: a quantitative survey. *Gynecologic oncology.* 2003; 90 (1): 137–144. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0090-8258\(03\)00176-8](https://doi.org/10.1016/S0090-8258(03)00176-8).
33. Казаишвили Т.Н. Ранняя диагностика рака шейки матки методом жидкостной цитологии. Исследования и практика в медицине. 2016; 3: 80–81. DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-S.

34. Vargas-Hernández V.M., Vargas-Aguilar V.M., Tovar-Rodríguez J.M. Primary cervical cancer screening. *Cir Cir*. 2015; 83 (5): 448–453. DOI: 10.1016/j.circir.2014.09.001.
35. Chen C.C., Huang L.W., Bai C.H., Lee C.C. Predictive value of p16/Ki-67 immunocytochemistry for triage of women with abnormal Papanicolaou test in cervical cancer screening: a systematic review and meta-analysis. *Ann Saudi Med*. 2016; 36 (4): 245–251. DOI: 10.5144/0256-4947.2016.245.
36. Димитриади Т.А., Бурцев Д.В., Дженкова Е.А., Михельсон А.Ф., Лебедево Е.Ю. Опыт применения современных методов диагностики HSIL в скрининге рака шейки матки на примере Ростовской области. *Медицинский вестник Юга России*. 2019; 10 (1): 28–34. DOI: 10.21886/2219-8075-2019-10-1-28-34.
37. Кит О.И., Максимов А.Ю., Тимошкова М.Ю., Лукбанова Е.А., Петрусенко Н.А., Потемкин Д.С., Вереникина Е.В., Шевченко А.Н., Кечерюкова М.М. Диагностическая информативность генетических методов и жидкостной цитологии для диагностики предраковых и злокачественных заболеваний шейки матки. *Исследования и практика в медицине*. 2021; 8 (2): 12–22. DOI: <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-2-1>.
38. Williams A. Liquid based cytology and conventional smears compared over two 12 month periods. *Cytopathology*. 2006; 17: 82–85.
39. Концевая А.В., Баланова Ю.А., Мырзаматова А.О., Худяков М.Б., Муканеева Б.К., Драпкина О.М. Экономический ущерб онкологических заболеваний, ассоциированных с модифицируемыми факторами риска. *Анализ риска здоровью*. 2020; 1: 134–141. DOI: 10.21668/health.risk/2020.1.15.
40. Индексы потребительских цен по Российской Федерации в 1991–2019 гг. Федеральная служба государственной статистики. URL: [https://www.gks.ru/free\\_doc/new\\_site/prices/potr/tab-potr1.htm](https://www.gks.ru/free_doc/new_site/prices/potr/tab-potr1.htm) (дата обращения: 30.04.2022).
41. Барчук А.А., Раскина Ю.В., Смирнова О.В., Беляев А.М., Багненко С.Ф. Скрининг онкологических заболеваний на уровне государственных программ: обзор, рекомендации и управление. *Общественное здоровье*. 2021; 1 (1): 19–31. DOI: 10.21045/2782-1676-2021-1-1-19-31.

Поступила в редакцию 18.05.2022; принята 20.11.2022.

#### Авторский коллектив

**Журман Варвара Николаевна** – кандидат медицинских наук, врач-онколог, ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер». 690000, Россия, г. Владивосток, ул. Комсомольская, 25; e-mail: varvara2007@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6927-3336>.

**Масленникова Татьяна Юрьевна** – врач – гинеколог-онколог, ООО «Св. Мария». 690068, Россия, г. Владивосток, ул. Кирова, 66; e-mail: maslennikovatt@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5784-857X>.

**Елисева Екатерина Валерьевна** – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Тихоокеанский медицинский университет» Минздрава России. 690002, Россия, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2; e-mail: yeliseeff23@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6126-1253>.

**Матюшкина Людмила Семеновна** – кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Тихоокеанский медицинский университет» Минздрава России. 690002, Россия, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2; e-mail: doctor-lsm@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5404-4215>.

#### Образец цитирования

Журман В.Н., Масленникова Т.Ю., Елисева Е.В., Матюшкина Л.С. Эффективность жидкостной цитологии как скрининга рака шейки матки. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2022; 4: 6–18. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-4-6-18.

## EFFECTIVENESS OF LIQUID-BASED CYTOLOGY AS CERVICAL CANCER SCREENING

V.N. Zhurman<sup>1</sup>, T.Yu. Maslennikova<sup>2</sup>, E.V. Eliseeva<sup>3</sup>, L.S. Matyushkina<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Primorsky Regional Oncological Dispensary, Vladivostok, Russia;

<sup>2</sup> St. Maria, Vladivostok, Russia;

<sup>3</sup> Pacific State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Vladivostok, Russia

*The incidence of cervical cancer is gradually shifting to an earlier age range, creating many problems, such as a decrease in life expectancy, working and fertile periods, and an increase of social and economic burden on the healthcare system and the state as a whole. Screening with liquid-based cytology can help to diagnose dysplasia and the initial cancer manifestation in situ.*

*The purpose of this article is to analyze the possible advantages of liquid-based cytology for mass screening.*

**Key words:** cervical cancer, traditional cytology, liquid-based cytology, human papillomavirus.

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

### References

1. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. *Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2020 g. (zabolevaemost' i smertnost')* [Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality)]. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii; 2021. 252 (in Russian).
2. Aksamentov A.K., Mel'nikova N.V., Kolyshkina N.A., Kucherova O.N., Baklaushev V.P. *Dopolnitel'nye diagnosticheskie vozmozhnosti v praktike PAP-testa metodom zhidkostnoy tsitologii* [Additional diagnostic possibilities in the practice of PAP-test using liquid-based cytology]. *Klinicheskaya praktika*. 2021; 12 (1): 82–89. DOI: 10.17816/clinpract64982 (in Russian).
3. Elgina S.I., Zolotarevskaya O.S., Razumova V.A., Kratovskiy A.Yu. *Primenenie zhidkostnoy tsitologii v ranney diagnostike raka sheyki matki* [Use of liquid-based cytology in the early diagnosis of cervical cancer]. *Mat' i ditya v Kuzbasse*. 2018; 3 (74): 46–49 (in Russian).
4. Konstantinova Yu.S., Krashenkov O.P., Ryabov M.M., Bayandina N.N., Fedoseeva N.N. *Avtomatizirovannyi tservikal'nyy skrining na osnove zhidkostnoy tsitologii (PAP-test). Sovremennyye podkhody v mashinnom obuchenii analiza izobrazheniy* [Automated cervical screening based on liquid cytology (PAP test). Modern approaches for machine learning in image analysis]. *Trudnyy patsient*. 2021; 19 (4): 25–29. DOI: 10.224412/2074-1005-2021-4-25-29 (in Russian).
5. Zhang S., Xu H., Zhang L., Qiao Y. Cervical cancer: Epidemiology, risk factors and screening. *Chin J Cancer Res*. 2020; 32 (6): 720–728. DOI: 10.21147/j.issn.
6. Smetanina S.V. *Aspekty organizatsii skrininga raka sheyki matki*. [Aspects of the organization of cervical cancer screening]. *Novosti klinicheskoy tsitologii Rossii*. 2021; 25 (2): 12–18. DOI: <https://doi.org/10.24412/1562-4943-2021-2-0002> (in Russian).
7. Goryaeva A.E., Petrov Yu.A. *Skrining raka sheyki matki* [Screening for cervical cancer]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2018; 4: 171–175. Available at: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=12205> (accessed: May 6, 2022) (in Russian).
8. Payanidi Yu.G., Komarova L.G., Kozachenko V.P., Kuznetsov V.V., Kashurnikov A.Yu., Zhordania K.I. *Skrining raka sheyki matki. Vzgl'yad Klinitsista* [Screening for cervical cancer. Clinician's perspective]. *Onkoginekologiya*. 2013; 1: 35–42 (in Russian).
9. Grigor'eva K.N. *Georgios Nikolau Papanicolaou (1883–1962)* [Georgios Nicolau Papanicolaou (1883–1962)]. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktivnaya medicina*. 2020; 14 (1): 112–116. DOI: <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2020.14.1.112-116> (in Russian).
10. Minkina G.N. *Tsitologicheskyy skrining raka sheyki matki: ot traditsionnogo PAP-testa k komp'yuternym tekhnologiyam* [Cytological screening for cervical cancer: From traditional PAP-test to computer technology]. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktivnaya medicina*. 2017; 11 (1): 56–63. DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.1.056-063 (in Russian).

11. Curry S.J., Krist A.H., Owens D.K., Barry M.J., Caughey A.B., Davidson K.W., Doubeni C.A., Epling J.W., Kemper A.R., Kubik M., Landefeld C.S., Mangione C.M., Phipps M.G., Silverstein M., Simon M.A., Tseng C.-W., Wong J.B. Screening for Cervical Cancer. *JAMA*. 2018; 320 (7): 674. DOI: 10.1001/jama.2018.10897.
12. Rask J., Lyng E., Franzmann M., Hansen B., Hjortebjerg A., Rygaard C., Schledermann D., Wåhlin A., Rebolj M. Impact of technology on cytology outcome in cervical cancer screening of young and older women. *International journal of cancer*. 2014; 134 (9): 2168–2179. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.28532>.
13. Vorob'ev S.L., Ivanova T.M., Kostyuchek I.N., Novik V.I., Slavnova E.N., Troshin V.P., Shabalova I.P. *Tsitologicheskii skrining raka sheyki matki: metodicheskie rekomendatsii* [Cytological screening for cervical cancer: Guidelines]. Smolensk; 2013. 15 (in Russian).
14. Patsner B. Evidence-Based Medicine Versus Liquid Based Cytology. *Obstetrics & Gynecology*. 2008; 111 (4): 991–992. DOI: 10.1097/aog.0b013e31816bfedf.
15. Smirnova T.A. Sovremennye aspekty displazii sheyki matki [Modern aspects of cervical dysplasia]. *Meditsinskiy zhurnal*. 2021; 4: 31–37. DOI: <https://doi.org/10.51922/1818-426X.2021.4.31> (in Russian).
16. Kononova I.V., Sofronova S.I., Kirillina M.P., Mamaeva S.N. Komp'yuternye programmy s otkrytym kodom dlya analiza mazkov sheyki matki na onkotsitologiyu [Open source computer programs for cervical smear analysis for oncocytopology]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2021; 5. DOI: 10.17513/spno.31115 (in Russian).
17. Nance K.V. Evolution of Pap Evolution of Pap testing at a community hospital: a ten-year experience. *Diagn Cytopathol*. 2007; 35 (3): 148–153.
18. Bigras G., Malgorzata A.R., Lambercy J.M., Kunz B., Chatelain J.P., Reymond O., Cornaz D. Keeping collecting device in liquid medium is mandatory to ensure optimized liquid-based cervical cytologic sampling. *J Low Gen Tract Dis*. 2003; 7: 168–174.
19. Umana A., Dunsmore H., Herbert A., Jokhan A., Kubba A. Are significant numbers of abnormal cells lost on the discarded ThinPrep(R) broom when used for cervical cytology? *Cytopathology*. 2013; 24: 228–234.
20. Gibb R.K., Martens M.G. The impact of liquidbased cytology in decreasing the incidence of cervical cancer. *Rev Obstet Gynecol*. 2011; 4 (1): 2–11.
21. Fremont-Smith M., Marino J., Griffin B., Spencer L., Bolick D. Comparison of the SurePath liquid-based Papanicolaou smear with the conventional Papanicolaou smear in a multisite direct-to-vial study. *Cancer*. 2004; 102: 269–279.
22. Rozemeijer K., Penning C., Siebers A.G., Naber S.K., Matthijsse S.M., van Ballegooijen M., van Kemenade F.J., de Kok I.M. Comparing SurePath, ThinPrep, and conventional cytology as primary test method: SurePath is associated with increased CIN II+ detection rates. *Cancer Causes Control*. 2016; 27 (1): 15–25. DOI: 10.1007/s10552-015-0678-1.
23. Gasanguseynova Zh.A., Gasanbekova Z.A., Isaeva Z.U. Effektivnost' tsitologicheskogo issledovaniya pri diagnostike tservikal'nykh intraepitelial'nykh neoplaziy [Effectiveness of cytological examination in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia]. *Norwegian Journal of development of the International Science*. 2021; 67: 37–39 (in Russian).
24. Pankaj S., Nazneen S., Kumari S., Kumari A., Kumari A., Kumari J., Choudhary V., Kumar S. Comparison of conventional Pap smear and liquid-based cytology: A study of cervical cancer screening at tertiary care in Bihar. *Indian J Cancer*. 2018; 55 (1): 80–83. DOI: 10.4103/ijc.IJC\_352\_17.
25. Hashmi A.A., Naz S., Ahmed O., Yaqeen S.R., Irfan M., Asif M.G., Kamal A., Faridi N. Comparison of Liquid-Based Cytology and Conventional Papanicolaou Smear for Cervical Cancer Screening: An Experience From Pakistan. *Cureus*. 2020; 12 (12): e12293. DOI: 10.7759/cureus.12293.
26. Balmagambetova S., Gabutti G., Koyshybaev A., Acuti Martellucci C., Urazayev O., Sakiyeva K., Bekova K.J. Cervical screening in Western Kazakhstan: Liquid-based cytology “Cell Scan” versus azur-eosin staining. *Med Screen*. 2020; 27 (2): 90–95. DOI: 10.1177/0969141319885409.
27. Phaliwong P., Pariyawatekul P., Khuakoonratt N., Sirichai W., Bhamarapratana K., Suwannarurk K. Cervical Cancer Detection between Conventional and Liquid Based Cervical Cytology: a 6-Year Experience in Northern Bangkok Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018; 19 (5): 1331–1336. DOI: 10.22034/APJCP.2018.19.5.1331.
28. Karimi-Zarchi M., Peighambari F., Karimi N., Rohi M., Chiti Z. A Comparison of 3 Ways of Conventional Pap Smear, Liquid-Based Cytology and Colposcopy vs Cervical Biopsy for Early Diagnosis of Premalignant

- nant Lesions or Cervical Cancer in Women with Abnormal Conventional Pap Test. *Int J Biomed Sci.* 2013; 9 (4): 205–210.
29. Costa M.O., Heráclio S.A., Coelho A.V., Acioly V.L., Souza P.R., Correia M.T. Comparison of conventional Papanicolaou cytology samples with liquid-based cervical cytology samples from women in Pernambuco, Brazil. *Braz J Med Biol Res.* 2015; 48 (9): 831–838. DOI: 10.1590/1414-431X20154252.
30. Sherwani R.K., Khan T., Akhtar K., Zeba A., Siddiqui F.A., Rahman K., Afsan N. Conventional Pap smear and liquid based cytology for cervical cancer screening-A comparative study. *J of cytology.* 2007; 24: 167–172.
31. Dhananjaya C., Kumari K. Comparison of manual liquid based cytology and conventional Pap smear in cervical cancer screening. *Natl J Lab Med.* 2017; 6 (3): PO32–PO37. DOI: 10.7860/NJLM/2017/26632:2221.
32. Abulafia O., Pezzullo J.C., Sherer D.M. Performance of ThinPrep liquid-based cervical cytology in comparison with conventionally prepared Papanicolaou smears: a quantitative survey. *Gynecologic oncology.* 2003; 90 (1): 137–144. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0090-8258\(03\)00176-8](https://doi.org/10.1016/S0090-8258(03)00176-8).
33. Kazaishvili T.N. Rannaya diagnostika raka sheyki matki metodom zhidkostnoy tsitologii [Early diagnosis of cervical cancer by liquid cytology]. *Issledovaniya i praktika v meditsine.* 2016; 3: 80–81. DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-S (in Russian).
34. Vargas-Hernández V.M., Vargas-Aguilar V.M., Tovar-Rodríguez J.M. Primary cervical cancer screening. *Cir Cir.* 2015; 83 (5): 448–453. DOI: 10.1016/j.circir.2014.09.001.
35. Chen C.C., Huang L.W., Bai C.H., Lee C.C. Predictive value of p16/Ki-67 immunocytochemistry for triage of women with abnormal Papanicolaou test in cervical cancer screening: a systematic review and meta-analysis. *Ann Saudi Med.* 2016; 36 (4): 245–251. DOI: 10.5144/0256-4947.2016.245.
36. Dimitriadi T.A., Burtsev D.V., Dzhenkova E.A., Mikhel'son A.F., Lebedenko E.Yu. Opyt primeneniya sovremennykh metodov diagnostiki HSIL v skrininge raka sheyki matki na primere Rostovskoy oblasti [Experience in the use of modern H-SIL diagnostic methods in the screening of cervical cancer on the example of the Rostov region]. *Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii.* 2019; 10 (1): 28–34. DOI: 10.21886/2219-8075-2019-10-1-28-34 (in Russian).
37. Kit O.I., Maksimov A.Yu., Timoshkova M.Yu., Lukbanova E.A., Petrusenko N.A., Potemkin D.S., Verenikina E.V., Shevchenko A.N., Kecheryukova M.M. Diagnosticheskaya informativnost' geneticheskikh metodov i zhidkostnoy tsitologii dlya diagnostiki predrakovykh i zlokachestvennykh zabolevaniy sheyki matki [Diagnostic informative value of liquid-based cytology optimized with genetic methods for the differential diagnosis of precancerous and malignant diseases of the cervix]. *Issledovaniya i praktika v meditsine.* 2021; 8 (2): 12–22. DOI: <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-2-1> (in Russian).
38. Williams A. Liquid based cytology and conventional smears compared over two 12 month periods. *Cytopathology.* 2006; 17: 82–85.
39. Kontsevaya A.V., Balanova Yu.A., Myrzamatova A.O., Khudyakov M.B., Mukaneeva B.K., Drapkina O.M. Ekonomicheskiy ushcherb onkologicheskikh zabolevaniy, assotsirovannykh s modifitsiruemymi faktorami riska [Economic losses due to oncologic diseases related to modifiable risk factors]. *Analiz riska zdorov'yu.* 2020; 1: 134–141. DOI: 10.21668/health.risk/2020.1.15 (in Russian).
40. *Indeksy potrebitel'skikh tsen po Rossiyskoy Federatsii v 1991–2019 gg. Federal'naya sluzhba gosudarstvennoy statistiki* [Consumer price indices for the Russian Federation in 1991–2019. Federal State Statistics Service]. Available at: [https://www.gks.ru/free\\_doc/new\\_site/prices/potr/tab-potr1.htm](https://www.gks.ru/free_doc/new_site/prices/potr/tab-potr1.htm) (accessed: April 30, 2022) (in Russian).
41. Barchuk A.A., Raskina Yu.V., Smirnova O.V., Belyaev A.M., Bagnenko S.F. Skrining onkologicheskikh zabolevaniy na urovne gosudarstvennykh programm: obzor, rekomendatsii i upravlenie [Cancer screening at the level of state programs: Review, recommendations and management]. *Obshchestvennoe zdorov'e.* 2021; 1 (1): 19–31. DOI: 10.21045/2782-1676-2021-1-1-19-31 (in Russian).

Received 18 May 2022; accepted 20 November 2022.

#### Information about the authors

**Zhurman Varvara Nikolaevna**, Candidate of Sciences (Medicine), Oncologist, Primorsky Regional Oncological Dispensary, 690000, Russia, Vladivostok, Komsomol'skaya St., 25; e-mail: varvara2007@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6927-3336>.

**Maslennikova Tat'yana Yur'evna**, Gynecologist-Oncologist, St. Maria. 690068, Russia, Vladivostok, Kirov St., 66; e-mail: [maslennikovatt@gmail.com](mailto:maslennikovatt@gmail.com), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5784-857X>.

**Eliseeva Ekaterina Valer'evna**, Doctor of Sciences (Medicine), Head of the Chair of General and Clinical Pharmacology, Pacific State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 690002, Russia, Vladivostok, Ostryakov Ave., 2; e-mail: [yeliseeff23@gmail.com](mailto:yeliseeff23@gmail.com), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6126-1253>.

**Matyushkina Lyudmila Semenovna**, Candidate of Sciences (Medicine), Head of the Chair of Obstetrics and Gynecology, Pacific State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 690002, Russia, Vladivostok, Ostryakov Ave., 2; e-mail: [doctor-lsm@yandex.ru](mailto:doctor-lsm@yandex.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5404-4215>.

#### For citation

Zhurman V.N., Maslennikova T.Yu., Eliseeva E.V., Matyushkina L.S. Effektivnost' zhidkostnoy tsitologii kak skrininga raka sheyki matki [Effectiveness of liquid-based cytology as cervical cancer screening]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2022; 4: 6–18. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-4-6-18 (in Russian).

УДК 616.8-005

DOI 10.34014/2227-1848-2022-4-19-29

## ВАРИАНТЫ СТРОЕНИЯ ВЕНОЗНЫХ СИНУСОВ У ПАЦИЕНТОВ С ЦЕРЕБРАЛЬНЫМИ ВЕНОЗНЫМИ ТРОМБОЗАМИ

А.И. Ситникова, Л.А. Белова, В.В. Машин, Л.В. Матвеева, Д.В. Белов

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

*Цель* – изучить варианты строения венозных синусов у пациентов с церебральными венозными тромбозами (ЦВТ) в зависимости от наличия или отсутствия конституциональной венозной недостаточности (КВН) по данным магнитно-резонансной венографии (МРВ).

*Материалы и методы.* Обследовано 50 пациентов с ЦВТ в возрасте от 25 до 77 лет (средний возраст –  $52,5 \pm 14$  лет): 15 мужчин (25,6 %) в возрасте от 46 до 75 лет (средний возраст –  $54 \pm 12$  лет) и 35 женщин (74,4 %) в возрасте от 25 до 77 лет (средний возраст –  $53,5 \pm 14$  лет).

Проведена оценка жалоб, анамнеза, неврологического статуса с выделением клинических критериев конституциональной венозной недостаточности. Всем пациентам проведена МРВ.

*Результаты.* В исследовании чаще наблюдались ЦВТ поперечных синусов – 24 (48,0 %) случая и сочетание тромбозов нескольких локализаций – 19 (38,0 %) случаев. Тогда как тромбозы кавернозного, верхнего сагиттального и сигмовидного синусов зафиксированы в 2 (4,0 %), 2 (4,0 %) и 3 (6,0 %) случаях соответственно. Левосторонняя локализация ЦВТ, по сравнению с правосторонней, наблюдалась чаще – в 36 (72,0 %) случаях ( $p < 0,05$ ).

Венозная система головного мозга имеет переменное строение. Синусы могут быть как симметричными, так и иметь анатомические варианты строения в виде гипоплазии. У пациентов с ЦВТ чаще наблюдалась гипоплазия синусов – 40 (71,4 %) случаев ( $p < 0,05$ ). При этом она выявлялась только в поперечных и сигмовидных синусах с преобладанием левосторонней локализации – 29 (72,5 %) случаев. В кавернозных синусах имело место симметричное строение ( $p < 0,05$ ).

КВН, проявлявшаяся клиническими признаками нарушения венозного оттока, чаще была отмечена у пациентов с ЦВТ и гипоплазией синусов – 30 (75,0 %) случаев, по сравнению с пациентами с ЦВТ без гипоплазии синусов ( $p < 0,05$ ).

**Ключевые слова:** церебральный венозный тромбоз, гипоплазия венозных синусов, тромбоз глубоких вен, тромбоз поверхностных вен, венозный инсульт.

**Введение.** Высокая распространенность венозной патологии головного мозга и влияние нарушений венозной гемодинамики на формирование заболеваний определяют интерес к изучению данной проблемы и ее значимость [1, 2].

К заболеваниям венозной системы головного мозга, требующим своевременной диагностики и лечения, относится церебральный венозный тромбоз (ЦВТ) [3]. Современные методы нейровизуализации, такие как магнитно-резонансная венография (МРВ), сделали возможным раннюю диагностику ЦВТ, что имеет большое значение для своевременного начала лечения [4].

Имеются данные о том, что особенности анатомического строения венозных синусов в виде их гипоплазии вызывают изменение гемодинамики в них и это может способствовать тромбогенезу и развитию ЦВТ [5].

Кроме того, одной из анатомо-физиологических особенностей строения внутричерепной венозной системы является неравномерность диаметра синусов. В большинстве случаев правый венозный синус шире левого. Степень различия их диаметра весьма значительна. В части случаев левый поперечный синус и левая внутренняя яремная вена меньше по диаметру, чем правые, в 1,5–2 раза [6].

Это имеет большое значение, так как при гипоплазии одного поперечного синуса тромбоз другого синуса приводит к нарушению венозного кровообращения [7–9].

В исследованиях установлено, что гипоплазия венозных синусов при гипертонической дисциркуляторной энцефалопатии (ГДЭ) является одним из нейровизуализационных признаков конституциональной венозной недостаточности (КВН) [10]. Для нее характерны структурно-функциональная несостоя-

тельность клапанного аппарата магистральных вен, нарушение реактивности интракраниальных вен, нарушение венозного оттока с формированием венозного застоя и нарушение микроциркуляции вследствие повышения ригидности мембран эритроцитов [11, 12]. Это приводит к затруднению венозного оттока и развитию клинических проявлений венозной дисциркуляции [13].

**Цель исследования.** Изучение особенностей строения синусов при церебральном венозном тромбозе и сопутствующей конституциональной венозной недостаточности.

**Материалы и методы.** Обследовано 50 пациентов с ЦВТ в возрасте от 25 до 77 лет (средний возраст –  $52,5 \pm 14$  лет): 15 мужчин (25,6 %) в возрасте от 46 до 75 лет (средний возраст –  $54 \pm 12$  лет) и 35 женщин (74,4 %) в возрасте от 25 до 77 лет (средний возраст –  $53,5 \pm 14$  лет).

В группу больных с ЦВТ вошли пациенты, имеющие факторы риска тромбоза, с возникшей необычной головной болью и нетипичной клиникой (класс Па, уровень доказательности С); пациенты с потенциальными протромботическими состояниями, которые могут предрасполагать к ЦВТ (прием оральных контрацептивов, инфекционный процесс), и головной болью (класс I, уровень доказательности С); пациенты с лобарной внутримозговой гематомой, или гематомой неясного происхождения, или инфарктом головного мозга, который не соответствует бассейну артерии (класс I, уровень доказательности С) [14].

КВН определялась по таким клиническим критериям, как «венозные» жалобы, неврологические симптомы, обусловленные венозной церебральной дисциркуляцией, наличие венозной патологии (варикозное расширение вен нижних конечностей, варикоцеле), семейный «венозный» анамнез [15].

Всем обследуемым проведена МРВ в режимах T1-, T2-взвешенных изображений, FLAIR, DWI и T2\*. Нейровизуализационным критерием диагностики ЦВТ были изменения интенсивности сигнала от тромбированного синуса в режимах T1 и T2, T2-FLAIR.

На ранней стадии (первые 5 дней) для тромбированных синусов характерна изоденсивность в режиме T1 и гиподенсивность в режиме T2. Для хронической стадии (через 1 месяц) характерна вариабельность сигнала: изо- или гиперденсивность сигнала в режиме T2 и гипо- или изоденсивность в режиме T1 [16, 17].

Гипоплазией венозного русла считается уменьшение диаметра просвета вен на 1/3 [18]. Для выявления аномалий строения синусов обязательно оцениваются синусы на противоположной стороне. Гипоплазия венозных синусов определялась по диаметру просвета: синус с меньшим диаметром просвета считался гипопластичным, при этом с противоположной стороны синус считался доминантным [19].

Статистическая обработка проводилась с использованием программы Stattech. Анализ количественных признаков (распределение, отличное от нормального) осуществлялся с использованием теста Манна – Уитни. В качестве критерия статистической значимости была выбрана вероятность случайной ошибки менее 5 % ( $p < 0,05$ ).

**Результаты и обсуждение.** Клинические проявления заболевания играют важную роль в диагностике ЦВТ. Анализ жалоб пациентов с ЦВТ в зависимости от наличия или отсутствия КВН представлен в табл. 1.

Установлено, что 43 (86,0 %) пациента с ЦВТ предъявляли жалобы на головную боль. «Венозная» головная боль в виде ощущения тяжести в голове, носящая монотонный распирающий характер с чувством давления на глазные яблоки, выявлена у 28 (65,1 %) пациентов. Такая головная боль сопровождалась чувством дискомфорта и усталости в глазах, пастозностью лица в первой половине дня, шумом в голове и ушах. При этом провоцирующими факторами являлись длительное пребывание в горизонтальном положении, прием алкоголя, усиление боли наблюдалось при натуживании, кашле [20].

Был проведен анализ частоты «венозной» головной боли в зависимости от наличия или отсутствия КВН, результаты которого представлены на рис. 1.

Таблица 1  
Table 1

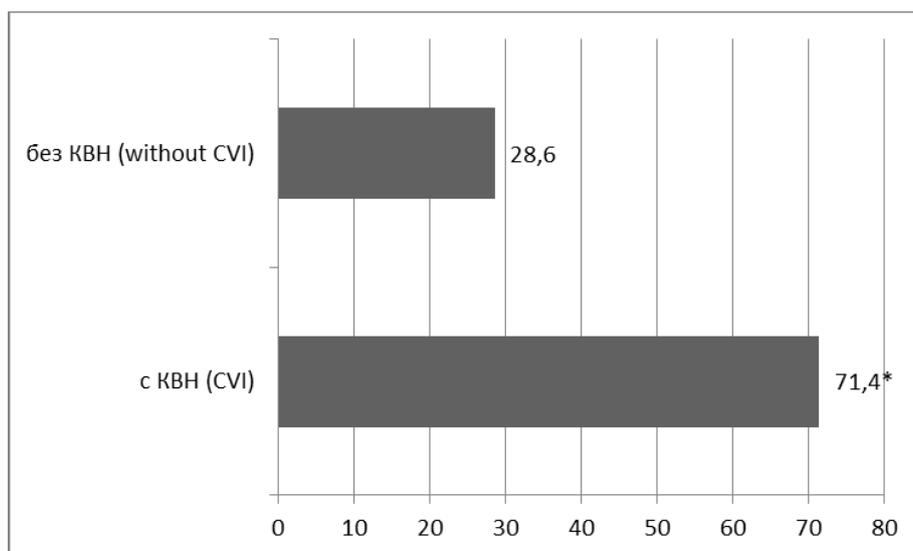
## Жалобы пациентов с ЦВТ в зависимости от наличия КВН, n (%)

## Complaints of CVT patients depending on CVI, n (%)

Жалоба Complaint	ЦВТ (n=50) CVT (n=50)	
	с КВН (n=25) CVI (n=25)	без КВН (n=25) no CVI (n=25)
Головная боль Headache	22 (88,0)	21 (84,0)
Головокружение Dizziness	14 (56,0)	15 (60,0)
Тошнота/рвота Nausea/vomiting	5 (20,0)	7 (28,0)
Нарушение зрения Visual impairment	4 (16,0)	6 (24,0)
Нарушение речи Speech disturbance	5 (20,0)	6 (24,0)
Слабость в конечностях Limb weakness	9 (32,0)	7 (28,0)
Нарушение чувствительности Impaired sensation	7 (28,0)	8 (32,0)
Судороги Paroxysm	6 (24,0)	6 (24,0)
Нарушение равновесия Balance disorder	14 (56,0)	16 (64,0)
Симптом «тугого воротника» Tight collar symptom	19 (76,0)#	1 (4,0)
Симптом «песка в глазах» Gritty eyes	18 (72,0)#	2 (8,0)
Симптом «высокой подушки» High pillow symptom	10 (40,0)#	1 (4,0)
Пастозность лица и век в утренние часы Facial and eyelid edema in the morning	18 (72,0)#	3 (12,0)
Тяжесть в голове Heavy headedness	11 (44,0)#	4 (16,0)
Усиление головной боли при кашле, чихании, натуживании Increased headache on coughing, sneezing, straining	15 (60)#	2 (8,0)

**Примечание.** # – статистически значимые различия у больных ЦВТ с КВН и без КВН ( $p < 0,05$ ).

**Note.** # – the differences between CVT with CVI and CVT without CVI are statistically significant ( $p < 0.05$ ).



**Рис. 1.** Частота «венозной» головной боли в зависимости от наличия или отсутствия КВН, % (\* – статистически значимые различия между группами пациентов с КВН и без КВН,  $p < 0,05$ )

**Fig. 1.** Frequency of venous headache depending on CVI, %

(\* – the differences for patients with and without CVI are statistically significant,  $p < 0,05$ ).

Другой тип головной боли, имеющий место у пациентов с ЦВТ, – это острая внезапная интенсивная боль, как правило, диффузная, плохо купируемая анальгетиками, реже локальная, преимущественно возникающая в теменно-затылочной или лобно-височной областях. Такой тип боли наблюдался у 10 (23,3 %) чел.; в 12 (24,0 %) случаях она сочеталась с повышением артериального давления и была ассоциирована с острым началом заболевания.

У 11 (22,0 %) пациентов было тяжело определить характер и интенсивность головной боли ввиду нарушений сознания и речевых нарушений в виде афазии или дизартрии.

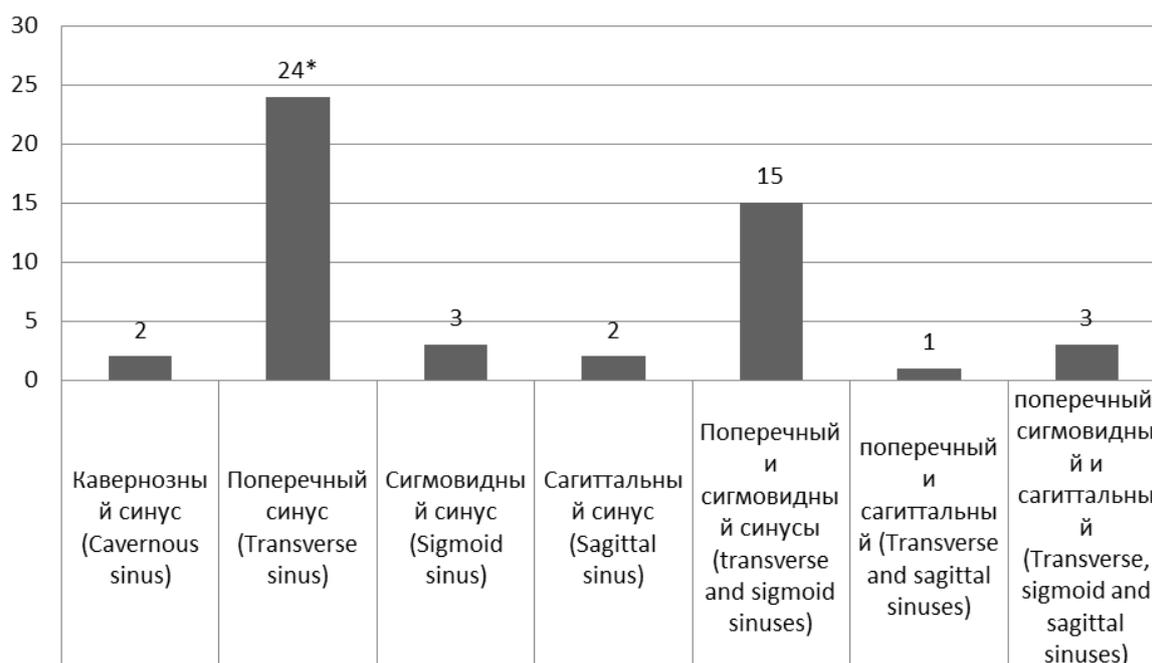
Наличие у пациентов КВН при ЦВТ сопровождалось «венозными» жалобами: симптомом «тугого воротника» (усиление жалоб при ношении одежды с тугими воротниками, галстуками), симптомом «песка в глазах» (чувство усталости и дискомфорта в глазах, нечеткости зрения, желание протереть глаза),

симптомом «высокой подушки» (усиление жалоб после сна в кровати с низким изголовьем). Эти симптомы статистически значимо чаще встречались у пациентов с КВН, чем без нее ( $p < 0,05$ ).

Всем пациентам с ЦВТ была проведена МРВ. По данным наблюдений, чаще встречались тромбозы церебральных венозных синусов – в 48 (96,0 %) случаях, у 2 (4,0 %) пациентов они сочетались с тромбозами глубоких и поверхностных вен мозга ( $p < 0,05$ ).

Кроме того, чаще всего наблюдался тромбоз поперечного синуса – 24 (48,0 %) случая, тромбоз сигмовидного синуса диагностирован в 3 (6,0 %) случаях, тромбоз верхнего сагитального синуса – в 2 (4,0 %) и тромбоз кавернозного синуса – в 2 (4,0 %) случаях (рис. 2).

В 19 (38,0 %) случаях наблюдались тромбозы синусов нескольких локализаций, чаще всего одновременный тромбоз поперечного и сигмовидного синусов ( $p < 0,05$ ).



**Рис. 2.** Частота различной локализации ЦВТ, n  
 (\* – статистически значимые различия между частотой встречаемости тромбозов поперечного синуса и тромбозов других локализаций,  $p < 0,05$ )

**Fig. 2.** Frequency of different CVT localization, n  
 (\* – the differences between the incidence of transverse sinus thrombosis and other types of thrombosis are statistically significant,  $p < 0.05$ )

В 36 (72,0 %) случаях отмечалась левосторонняя локализация ЦВТ, что объясняется особенностями строения: левая внутренняя яремная вена чаще меньше по диаметру, чем правая, в 1,5–2 раза [6]. Происходит снижение кровотока по внутренней яремной вене, а следовательно, по левым поперечному и сигмовидному синусам, что создает дополнительные условия для тромбообразования.

В исследовании при проведении МРВ вы-

явлены тромбозы синусов, сигнальная характеристика которых соответствовала диагностическим нейровизуализационным критериям тромбозов в различных стадиях. По данным МРВ у 20 (40,0 %) пациентов с ЦВТ визуализированы тромбозы в острой стадии, у 14 (28,0 %) – тромбозы в подострой стадии, у 16 (32,0 %) – тромбозы в хронической стадии.

Был проведен анализ сроков выявления ЦВТ в зависимости от локализации (табл. 2).

Таблица 2  
 Table 2

**Сроки выявления ЦВТ в зависимости от локализации, n (%)**  
**Periods of CVT detection depending on localization, n (%)**

Локализация Localization	Острая стадия (n=20) Acute stage (n=20)	Подострая стадия (n=14) Subacute stage (n=14)	Хроническая стадия (n=16) Chronic stage (n=16)
Поперечный синус Transverse sinus	5 (25,0)	9 (64,2)*	10 (62,5)*
Сигмовидный синус Sigmoid sinus	3 (15,0)	0	0
Сагиттальный синус Sagittal sinus	1 (5,0)	1 (7,2)	0

Локализация Localization	Острая стадия (n=20) Acute stage (n=20)	Подострая стадия (n=14) Subacute stage (n=14)	Хроническая стадия (n=16) Chronic stage (n=16)
Кавернозный синус Cavernous sinus	1 (5,0)	0	1 (6,3)
Сочетания синусов Combinations of sinuses	10 (50,0)	4 (28,6)	5 (31,4)

**Примечание.** \* – статистически значимые различия между сроками выявления тромбозов по стадиям ( $p < 0,05$ ).

**Note:** \* – the differences between the periods of thrombosis detection are statistically significant ( $p < 0.05$ ).

Тромбозы поперечных синусов чаще диагностировались в подострой и хронической стадиях – в 9 (64,2 %) и 10 (62,5 %) случаях соответственно ( $p < 0,05$ ). При других локализациях достоверных различий не выявлено.

В 40 (71,4 %) случаях при ЦВТ визуализировались анатомические варианты строения венозных синусов ( $p < 0,05$ ), в связи с чем был проведен их анализ в зависимости от локализации по данным МРВ (табл. 3).

Таблица 3

Table 3

**Анатомические варианты строения венозных синусов в зависимости от локализации у пациентов с ЦВТ, n (%)**

**Anatomical variants of venous sinus structure depending on the localization in CVT patients, n (%)**

Показатель МРВ MRI parameter	Поперечный синус (n=44) Transverse sinus (n=44)	Сигмовидный синус (n=21) Sigmoid sinus (n=21)
Симметричное строение Symmetrical structure	10 (22,7 %)	8 (39,1 %)
Гипоплазия синусов (всего): Sinus hypoplasia (total):	34 (77,3 %)*	13 (61,9 %)
справа right	9 (26,5 %)	3 (23,1 %)
слева left	25 (73,5 %) #	10 (76,9 %) #

**Примечание.** \* – статистически значимые различия с симметричным строением поперечных синусов; # – статистически значимые различия с гипоплазией венозных синусов справа ( $p < 0,05$ ).

**Note.** \* – the differences are statistically significant compared with the symmetrical transverse sinus structure; # – the differences are statistically significant compared with right venous sinus hypoplasia ( $p < 0.05$ ).

При анализе частоты встречаемости анатомических вариантов строения гипоплазия наблюдалась в поперечных и сигмовидных синусах, в то время как кавернозные и сагиттальные синусы у всех пациентов имели симметричный вариант строения ( $p < 0,05$ ).

В нашем исследовании гипоплазия поперечных и сигмовидных синусов чаще визуализировалась слева – в 29 (72,5 %) случаях

( $p < 0,05$ ), что совпадает с литературными данными [21].

Так как ЦВТ в части случаев сопровождалась клиническими проявлениями КВН, была проанализирована взаимосвязь вариантов строения поперечных и сигмовидных синусов в зависимости от наличия или отсутствия КВН (табл. 4).

Таблица 4

Table 4

## Строение поперечных и сигмовидных синусов в группах больных ЦВТ с КВН и без КВН

## Structure of transverse and sigmoid sinuses in CVT patients with and without CVI

Показатель МРВ MRI parameter		Поперечный синус (n=24) Transverse sinus (n=24)		Сигмовидный синус (n=20) Sigmoid sinus (n=20)	
		с КВН (n=21) CVI (n=21)	без КВН (n=15) по CVI (n=15)	с КВН (n=10) CVI (n=10)	Без КВН (n=6) по CVI (n=6)
Симметричное строение Symmetrical structure		3 (17,7)	3 (42,9)	2 (22,2)	4 (63,6)*
Анатомические варианты строения Anatomical structural variants		14 (82,3)*	4 (57,1)	7 (87,8)*	3 (36,4)
Гипоплазия синусов Sinus hypoplasia	Правый синус Right sinus	3 (21,5)	3 (42,8)	2 (12,5)	1 (14,3)
	Левый синус Left sinus	11 (78,5)*	4 (57,2)	7 (87,5)*	2 (85,7)

**Примечание.** \* – статистически значимые различия с группой больных ЦВТ без КВН ( $p < 0,05$ ).

**Note.** \* – the differences are statistically significant compared with CVT patients without CVI ( $p < 0.05$ ).

Статистически значимо чаще гипоплазия поперечных и сигмовидных синусов визуализировалась у больных ЦВТ с КВН по сравнению с пациентами без КВН ( $p < 0,05$ ). Поскольку при КВН выявлены структурно-функциональные изменения строения венозной системы, то наличие гипоплазии венозных синусов можно рассматривать как одно из проявлений КВН [22].

**Заключение.** ЦВТ в 48,0 % случаев развивались в поперечных синусах и в 38,0 % случаев сочетались с тромбозами нескольких локализаций. У 72,0 % пациентов наблюдалась левосторонняя локализация ЦВТ ( $p < 0,05$ ).

Индивидуальная изменчивость венозной системы в виде гипоплазии синусов наблюдалась в 71,4 % случаев ( $p < 0,05$ ). В 72,5 % случаев она была выявлена в поперечных и сигмовидных синусах слева. Гипоплазия попереч-

ных синусов сочеталась с КВН в 95,2 % случаев, гипоплазия сигмовидных синусов – в 83,3 % случаев.

Головная боль как одно из самых частых клинических проявлений ЦВТ (86,0 %) различалась в зависимости от наличия или отсутствия КВН. При КВН головная боль носила монотонный распирающий характер, пациенты испытывали ощущение тяжести в голове, имели симптомы «тугого воротника», «песка в глазах», «высокой подушки».

Церебральный венозный тромбоз является жизнеугрожающим состоянием. Учитывая неспецифические клинические проявления данного заболевания, большое значение в установлении диагноза имеют данные нейровизуализации, но при этом необходим комплексный подход, включающий анализ неврологического статуса, учитывающий наличие КВН.

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

### Литература

1. Бердичевский М.Я. Венозная дисциркуляторная патология головного мозга. Москва; 1989. 224.
2. Стулин И.Д., Селезнев Ф.А., Дибиров М.Д. Сочетанная хроническая экстра-интракраниальная венозная недостаточность. Московская медицина. 2017; S2: 98–99.
3. Белова Л.А., Машин В.В., Ситникова А.И., Белов Д.В. Современные представления о факторах риска церебральных венозных тромбозов. Ульяновский медико-биологический журнал. 2020; 3: 8–20.

4. Национальная ассоциация по борьбе с инсультом, Всероссийское общество неврологов, Ассоциация нейрохирургов России, Объединение нейроанестезиологов и нейрореаниматологов, Союз реабилитологов России. Клинические рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками. Москва; 2020. 208.
5. Максимова М.Ю., Дубовицкая Ю.И. Тромбоз и варианты строения синусов твердой мозговой оболочки. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021; 121: 5–9.
6. Ayanzen R.H., Bird C.R., Keller P.J., McCully F.J., Theobald M.R., Heiserman J.E. Cerebral MR venography: normal anatomy and potential diagnostic pitfalls. Am J Neuroradiol. 2000; 21 (1): 74–78.
7. Zouaoui A., Hidden G. Cerebral venous sinuses: anatomical variants or thrombosis? Acta Anat (Basel). 1988; 133 (4): 318–328.
8. Goyal G., Singh R., Bansal N., Paliwal V.K. Anatomical Variations of Cerebral MR Venography: Is Gender Matter? Neurointervention. 2016; 11 (2): 92–98.
9. Zong C., Yu X., Liu J., Liu Y. Dural Venous Sinuses: What We Need to Know. Curr Med Imaging. 2020; 16 (10): 1259–1270.
10. Белова Л.А., Машин В.В. Нейровизуализационные корреляты конституциональной венозной недостаточности у больных гипертонической дисциркуляторной энцефалопатией. Медицинский альманах. 2017; 5: 41–46.
11. Прошин А.Н., Машин В.В., Белова Л.А., Белов Д.В. Структура интракраниальных вен и упруго-вязкостные свойства мембран эритроцитов подростков с соединительнотканной дисплазией. Ульяновский медико-биологический журнал. 2021; 3: 47–60.
12. Белова Л.А., Машин В.В., Никитин Ю.М., Белов В.Г. Гипертоническая энцефалопатия: клинко-патогенетические подтипы, классификация, диагностика. Ульяновск: УлГУ; 2010. 204.
13. Белова Л.А., Машин В.В., Моисеев М.Ю. Нейровизуализационные корреляты различных стадий гипертонической дисциркуляторной энцефалопатии. Ульяновский медико-биологический журнал. 2016; 1: 65–74.
14. Ferro J.M., Boussier M.G., Canhão P., Coutinho J.M., Crassard I., Dentali F., di Minno M., Maino A., Martinelli I., Masuhr F., Aguiar de Sousa D., Stam J. European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis – endorsed by the European Academy of Neurology. Eur J Neurol. 2017; 24 (10): 1203–1213.
15. Стулин И.Д. Энцефалопатия пробуждения – новый клинический синдром, обусловленный преходящей церебральной венозной дисциркуляцией у системных флебопат. Материалы II Российского международного конгресса «Цереброваскулярная патология и инсульт». Санкт-Петербург; 2007. 369.
16. Bonneville F. Imaging of cerebral venous thrombosis. Diagn Interv Imaging. 2014; 95 (12): 1145–1150.
17. Carducci C., Colafati G.S., Figà-Talamaca L. Cerebral sinovenostrombosis (CSVT) in children: what the pediatric radiologist should know. Radiol Med. 2016; 121 (5): 329–341.
18. Шумилина М.В. Комплексная ультразвуковая диагностика патологии периферических сосудов. Москва; 2012.
19. Зиновьев А.В., Морозов С.П., Шмырев В.И., Абдрахманов Ш.В., Арцыбашева М.В. Аплазия левого поперечного и левого сигмовидного венозных синусов твердой мозговой оболочки. Диагностическая и интервенционная радиология. 2011; 5 (4): 119.
20. Белова Л.А., Машин В.В., Моисеев М.Ю., Белов Д.В. Нарушение мозгового венозного кровотока у больных с гипертонической дисциркуляторной энцефалопатией. Клиническая фармакология и терапия. 2018; 27 (4): 29.
21. Surendrababu N.R., Subathira, Livingstone R.S. Variations in the cerebral venous anatomy and pitfalls in the diagnosis of cerebral venous sinus thrombosis: low field MR experience. Indian J Med Sci. 2006; 60 (4): 135–142.
22. Белова Л.А., Машин В.В., Моисеев М.Ю. Роль магнитно-резонансной томографии в диагностике различных стадий гипертонической дисциркуляторной энцефалопатии. Медико-физиологические проблемы экологии человека. 2018; 44.

Поступила в редакцию 13.04.2022; принята 28.09.2022.

**Авторский коллектив**

**Ситникова Анастасия Ивановна** – аспирант кафедры неврологии, нейрохирургии, физиотерапии и лечебной физкультуры, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: epishevanastia@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4392-4225>.

**Белова Людмила Анатольевна** – доктор медицинских наук, профессор, декан медицинского факультета, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: labelova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9585-5604>.

**Машин Виктор Владимирович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии, физиотерапии и лечебной физкультуры, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: victor\_mashin@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0085-3727>.

**Матвеева Любовь Владимировна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии и лучевой диагностики, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; email: 11557799L@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2680-8791>.

**Белов Дмитрий Вячеславович** – студент 5 курса, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: workdimaul@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1766-0032>.

**Образец цитирования**

Ситникова А.И., Белова Л.А., Машин В.В., Матвеева Л.В., Белов Д.В. Варианты строения венозных синусов у пациентов с церебральными венозными тромбозами. Ульяновский медико-биологический журнал. 2022; 4: 19–29. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-4-19-29.

## VARIANTS OF VENOUS SINUS STRUCTURE IN PATIENTS WITH CEREBRAL VENOUS THROMBOSIS

**A.I. Sitnikova, L.A. Belova, V.V. Mashin, L.V. Matveeva, D.V. Belov**

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

*The aim of the paper is to study venous sinus structure in patients with cerebral venous thrombosis (CVT) depending on constitutional venous insufficiency (CVI).*

*Materials and methods. The study included 50 CVT patients aged 25–77 years (mean age 52.5±14): 15 men (25.6 %) aged 46–75 years (mean age 54±12) and 35 women (74.4 %) aged 25–77 years (mean age 53.5±14).*

*The authors assessed patients' complaints, anamnesis, neurological status and assigned CVI clinical criteria. All patients underwent magnetic resonance venography.*

*Results. In the study, transverse sinus CVT (24 cases (48.0 %)) and a combination of thrombosis of several localizations (19 cases (38.0 %)) were observed more often. Cavernous, superior sagittal and sigmoid sinus thromboses were observed in 2 (4.0 %), 2 (4.0 %) and 3 (6.0 %) cases, respectively. Left-sided CVT was observed more often compared with right-sided CVT (36 cases (72.0 %)) ( $p<0.05$ ).*

*Brain venous system varies greatly. Sinuses can be symmetrical or have anatomical structure in the form of hypoplasia. CVT patients demonstrated sinus hypoplasia more often (40 cases (71.4 %)) ( $p<0.05$ ). At the same time, it was detected only in transverse and sigmoid sinuses, left-dominated (29 cases (72.5 %)). Cavernous sinuses had a symmetrical structure ( $p<0.05$ ).*

*CVI, manifested by clinical signs of impaired venous outflow, was more often in CVT patients with sinus hypoplasia (30 cases (75.0 %), compared with CVT patients without sinus hypoplasia ( $p<0.05$ ).*

**Key words:** cerebral venous thrombosis, venous sinus hypoplasia, deep vein thrombosis, superficial vein thrombosis, venous stroke.

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

**References**

1. Berdichevskiy M.Ya. *Venoznaya distsirkulyatornaya patologiya golovnoy mozga* [Venous dyscirculatory brain pathology]. Moscow; 1989. 224 (in Russian).
2. Stulin I.D., Seleznev F.A., Dibirov M.D. Sochetannaya khronicheskaya ekstra-intrakranial'naya venoznaya nedostatochnost' [Concomitant chronic extra-intracranial venous insufficiency]. *Moskovskaya meditsina*. 2017; S2: 98–99 (in Russian).
3. Belova L.A., Mashin V.V., Sitnikova A.I., Belov D.V. Sovremennye predstavleniya o faktorakh riska tserebral'nykh venoznykh trombozov [Modern outlooks on risk factors of cerebral venous thrombosis]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2020; 3: 8–20 (in Russian).
4. Natsional'naya assotsiatsiya po bor'be s insultom, Vserossiyskoe obshchestvo nevrologov, Assotsiatsiya neyrokhirurgov Rossii, Ob"edinenie neyroanesteziologov i neyroreanimatologov, Soyuz reabilitologov Rossii. *Klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh s ishemicheskimi insultami i tranzitnymi ishemicheskimi atakami* [Clinical guidelines for management of patients with ischemic stroke and transient ischemic attacks]. Moscow; 2020. 208 (in Russian).
5. Maksimova M.Yu., Dubovitskaya Yu.I. Tromboz i varianty stroeniya sinusov tverdogo mozgovoy obolochki [Thrombosis and anatomic variants of intracranial dural venous sinuses]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2021; 121: 5–9 (in Russian).
6. Ayanzen R.H., Bird C.R., Keller P.J., McCully F.J., Theobald M.R., Heiserman J.E. Cerebral MR venography: normal anatomy and potential diagnostic pitfalls. *Am J Neuroradiol*. 2000; 21 (1): 74–78.
7. Zouaoui A., Hidden G. Cerebral venous sinuses: anatomical variants or thrombosis? *Acta Anat (Basel)*. 1988; 133 (4): 318–328.
8. Goyal G., Singh R., Bansal N., Paliwal V.K. Anatomical Variations of Cerebral MR Venography: Is Gender Matter? *Neurointervention*. 2016; 11 (2): 92–98.
9. Zong C., Yu X., Liu J., Liu Y. Dural Venous Sinuses: What We Need to Know. *Curr Med Imaging*. 2020; 16 (10): 1259–1270.
10. Belova L.A., Mashin V.V. Neyrovizualizatsionnye korrelyaty konstitutsional'noy venoznoy nedostatochnosti u bol'nykh gipertonicheskoy distsirkulyatornoy entsefalopatiy [Neurovisual correlates of constitutional venous insufficiency in patients with hypertensive dyscirculatory encephalopathy]. *Meditsinskii zhurnal*. 2017; 5: 41–46 (in Russian).
11. Proshin A.N., Mashin V.V., Belova L.A., Belov D.V. Struktura intrakranial'nykh ven i uprugovyykh svoystva membran eritrotsitov podrostkov s soedinitel'notkannoy displaziyei [Structure of intracranial veins and elastic-viscous properties of red blood cell membranes in adolescents with connective tissue dysplasia]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2021; 3: 47–60 (in Russian).
12. Belova L.A., Mashin V.V., Nikitin Yu.M., Belov V.G. *Gipertonicheskaya entsefalopatiya: kliniko-patogeneticheskie podtipy, klassifikatsiya, diagnostika* [Hypertensive encephalopathy: Clinical and pathogenic subtypes, classification, and diagnosis]. Ul'yanovsk: UIGU; 2010. 204 (in Russian).
13. Belova L.A., Mashin V.V., Moiseev M.Yu. Neyrovizualizatsionnye korrelyaty razlichnykh stadiy gipertonicheskoy distsirkulyatornoy entsefalopatii [Neuroimaging correlates of different stages of hypertensive dyscirculatory encephalopathy]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2016; 1: 65–74 (in Russian).
14. Ferro J.M., Boussier M.G., Canhão P., Coutinho J.M., Crassard I., Dentali F., di Minno M., Maino A., Martinelli I., Masuhr F., Aguiar de Sousa D., Stam J. European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis – endorsed by the European Academy of Neurology. *Eur J Neurol*. 2017; 24 (10): 1203–1213.
15. Stulin I.D. Entsefalopatiya probuzhdeniya – novyy klinicheskiy sindrom, obuslovlennyy prekhodyashchey tserebral'noy venoznoy distsirkulyatsiyei u sistemnykh flebopatov [Awakening encephalopathy as a new clinical syndrome caused by transient cerebral venous dyscirculation in systemic phlebopathies]. *Materialy II Rossiyskogo mezhdunarodnogo kongressa «Tserebrovaskulyarnaya patologiya i insult»* [Proceedings of the 2<sup>nd</sup> Russian International Congress “Cerebrovascular pathology and stroke”]. St. Petersburg; 2007. 369 (in Russian).
16. Bonneville F. Imaging of cerebral venous thrombosis. *Diagn Interv Imaging*. 2014; 95 (12): 1145–1150.
17. Carducci C., Colafati G.S., Figà-Talamaca L. Cerebral sinovenostromboz (CSVT) in children: what the pediatric radiologist needs to know. *Radiol Med*. 2016; 121 (5): 329–341.
18. Shumilina M.V. *Kompleksnaya ultrazvukovaya diagnostika patologii perifericheskikh sosudov* [Complex ultrasound diagnostics of peripheral vascular pathology]. Moscow; 2012 (in Russian).

19. Zinov'ev A.V., Morozov S.P., Shmyrev V.I., Abdrakhmanov Sh.V., Artsybasheva M.V. Aplaziya levogo poperechnogo i levogo sigmoidnogo venoznykh sinusov tverdogo mozgovoy obolochki [Aplasia of the dural left transverse and left sigmoid venous sinuses]. *Diagnosticheskaya i interventsionnaya radiologiya*. 2011; 5 (4): 119 (in Russian).
20. Belova L.A., Mashin V.V., Moiseev M.Yu., Belov D.V. Narushenie mozgovogo venoznogo krovotoka u bol'nykh s gipertonicheskoy distsirkulyatornoy entsefalopatiey [Disturbed cerebral venous blood flow in patients with hypertensive dyscirculatory encephalopathy]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2018; 27 (4): 29 (in Russian).
21. Surendrababu N.R., Subathira, Livingstone R.S. Variations in the cerebral venous anatomy and pitfalls in the diagnosis of cerebral venous sinus thrombosis: low field MR experience. *Indian J Med Sci*. 2006; 60 (4): 135–142.
22. Belova L.A., Mashin V.V., Moiseev M.Yu. Rol' magnitno-rezonansnoy tomografii v diagnostike razlichnykh stadiy gipertonicheskoy distsirkulyatornoy entsefalopatii [Magnetic resonance imaging in the diagnosis of various stages of hypertensive dyscirculatory encephalopathy]. *Mediko-fiziologicheskie problemy ekologii cheloveka*. 2018; 44 (in Russian).

Received 13 April 2022; accepted 28 September 2022.

### Information about the authors

**Sitnikova Anastasiya Ivanovna**, Postgraduate Student, Chair of Neurology, Neurosurgery, Physiotherapy and Physiotherapy, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: epishevanastia@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4392-4225>.

**Belova Lyudmila Anatol'evna**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Dean of the Medical Department, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: labelova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9585-5604>.

**Mashin Viktor Vladimirovich**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Chair of Neurology, Neurosurgery, Physiotherapy and Physiotherapy, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: victor\_mashin@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0085-3727>.

**Matveeva Lyubov' Vladimirovna**, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Oncology and Radiation Diagnostics, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; email: 11557799L@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2680-8791>.

**Belov Dmitriy Vyacheslavovich**, Student, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: workdimaul@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1766-0032>.

### For citation

Sitnikova A.I., Belova L.A., Mashin V.V., Matveeva L.V., Belov D.V. Varianty stroeniya venoznykh sinusov u patsientov s tserebral'nymi venoznymi trombozami [Variants of venous sinus structure in patients with cerebral venous thrombosis]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2022; 4: 19–29. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-4-19-29 (in Russian).

УДК 616.12-005.4:616.248-036  
DOI 10.34014/2227-1848-2022-4-30-37

## ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Е.В. Носкова, Ж.Г. Симонова

ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
г. Киров, Россия

*Цель – оценить качество жизни больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с сопутствующей бронхиальной астмой с учетом гендерной принадлежности.*

*Материалы и методы. Открытое проспективное клиническое исследование включало 60 больных стабильной стенокардией I–III ФК в сочетании с бронхиальной астмой, разделенных на две группы по половому признаку: I группу составили 32 мужчины, II группу – 28 женщин. Диагноз ИБС был выставлен на основании алгоритмов диагностического поиска (Рекомендации Российского кардиологического общества по стабильной ишемической болезни сердца, 2020) с учетом результатов неинвазивных и инвазивных тестов и клинического течения заболевания. Оценка качества жизни проводилась с использованием опросника SF-36. Материал, полученный при изучении качества жизни в исследуемых группах больных, обрабатывался методами вариационной статистики.*

*Результаты. На основании опросника SF-36 рассчитывали два параметра: психологический и физический компоненты здоровья. Психологическое неблагополучие наблюдалось в обеих группах исследования с равной частотой. Физическая активность женщин была почти в два раза ниже, чем у мужчин. Проблемы со здоровьем в большей степени ограничивали повседневную активность у женщин.*

*Выводы. Физический компонент здоровья у пациентов со стабильной стенокардией в сочетании с бронхиальной астмой, оцененный при помощи опросника SF-36, значительно отличается более низким уровнем среди женщин в сравнении с мужчинами. При этом психологическое неблагополучие, проявляемое наличием тревожных или депрессивных переживаний, наблюдается в равной степени у мужчин и женщин.*

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, качество жизни, ишемическая болезнь сердца.

**Введение.** Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и бронхиальная астма (БА), будучи одними из самых распространенных хронических заболеваний, вносят физические, психические и социальные ограничения в ежедневную деятельность пациентов [1].

Качество жизни (КЖ) – трансдисциплинарный показатель степени адаптации человека к болезни и способности к выполнению повседневных функций с учетом социально-экономического положения [2]. При изучении КЖ можно оценить физический, психологический и социальный статус больного и получить представление о влиянии заболевания на состояние пациента [3]. В начале XXI в. в мировой и отечественной медицине появилось также такое понятие, как качество жизни, связанное со здоровьем (КЖ СЗ; HRQL; health-

related quality of life), которое показывает степень воздействия заболевания на жизнь людей [4]. Влияние длительного течения ИБС на качество жизни пациентов опосредовано симптомами стенокардии и сердечной недостаточности, ограниченной физической активностью. Современные методы лечения направлены на улучшение качества и увеличение продолжительности жизни, повышение функционального статуса пациентов [5].

Неконтролируемое течение БА, наблюдаемое более чем у половины больных, способствует снижению показателей функции внешнего дыхания, приводит к частым обострениям, ухудшению качества жизни и в конечном итоге к росту показателей нетрудоспособности и смерти от астмы. Пациентский комплаенс и качество жизни являются нераздели-

мыми понятиями в современной клинической практике [6, 7]. Больные БА с низким комплаенсом характеризуются высокой частотой возникновения и большей степенью выраженности тревожно-депрессивных расстройств. Низкий уровень КЖ оказывает неблагоприятное воздействие на течение заболевания и продолжительность лечения.

Согласно последним рекомендациям по лечению ишемической болезни сердца и бронхиальной астмы улучшение прогноза и качества жизни пациентов – это первоочередные задачи практической медицины [8, 9]. Врачи обладают широким спектром методов лечения ИБС, но ситуация с КЖ пациентов является неоптимистичной. Основным фактором, оказывающим воздействие на КЖ больных ИБС, остается тяжесть заболевания, так как снижение КЖ может вызываться сердечно-сосудистыми событиями у больных на отдаленном этапе. Основным методом изучения качества жизни является использование различных опросников, в том числе SF-36 [10].

**Цель исследования.** Оценить качество жизни больных ишемической болезнью сердца с сопутствующей бронхиальной астмой с учетом гендерной принадлежности.

**Материалы и методы.** Исследовательская работа проводилась на клинической базе кафедры госпитальной терапии КОГБУЗ «Кировская областная клиническая больница». Критерии включения в исследование: 1) наличие диагноза стабильной стенокардии I–III функциональных классов (ФК), хронической сердечной недостаточности (ХСН) I, IIa стадий; 2) установленный диагноз БА средней степени тяжести персистирующего течения; 3) возраст 35–70 лет; 4) согласие пациента на участие в исследовании. Критерии невключения: 1) тяжелая ХСН ( $\geq$ IIIb стадии); 2) стабильная стенокардия IV ФК; нестабильная стенокардия; 3) острый инфаркт миокарда в течение последних 12 мес.; 4) почечная и печеночная недостаточность; 5) злокачественные новообразования; 6) острое нарушение мозгового кровообращения давностью менее 12 мес.; 7) БА интермиттирующая, тяжелая персистирующая.

В исследование последовательно были включены 60 пациентов со стабильной стенокардией в сочетании с бронхиальной астмой.

Диагноз ИБС был выставлен на основании алгоритмов диагностического поиска (Рекомендации Российского кардиологического общества по стабильной ишемической болезни сердца, 2020), неинвазивных тестов (ВЭМ), результатов коронароангиографии и клинической картины. В качестве базисной терапии больные получали верапамил, статины, блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и ацетилсалициловую кислоту. Диагноз БА устанавливался с учетом данных анамнеза, клинического течения, инструментальных методов диагностики, клинических рекомендаций (2021). Возраст пациентов составил 64 [60,5; 69] года. Среди исследуемых преобладали лица мужского пола – 32 чел. (53 % против 47 %).

В исследовании использовали опросник общего состояния здоровья SF-36, включающий 36 вопросов, объединенных в восемь шкал (GH – общее состояние здоровья, PF – физическое функционирование, SF – социальное функционирование, RP – физическое состояние, RE – эмоциональное состояние, BP – интенсивность боли, VT – жизненная активность, MH – самооценка психического здоровья). Значения показателей варьируют в интервале от 0 до 100 [10]. На основании результатов анализа всех шкал рассчитывали два параметра: психологический и физический компоненты здоровья (1–4-я и 5–8-я шкалы соответственно).

Статистическую обработку результатов выполняли с помощью статистических методов и программы Statistica 10.0. Количественные характеристики при нормальном распределении соответствовали средней арифметической и стандартному отклонению ( $M \pm \sigma$ ); при распределении, отличном от нормального, – медиане и межквартильному интервалу (25-й и 75-й процентиля); качественные признаки – абсолютным и относительным значениям. При сравнении использовался непараметрический U-критерий Манна – Уитни. Статистически значимыми считались различия между группами при  $p < 0,05$ .

Исследование проводилось с учетом стандартов надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципов Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

**Результаты.** В процессе исследования были сформированы две группы больных стабильной стенокардией в сочетании с бронхиальной астмой в зависимости от половой принадлежности. Первую группу составили 32 пациента мужского пола, вторую – 28 лиц женского пола. Пациенты обеих групп оказались сопоставимы по возрасту, а также по диагнозу

стабильной стенокардии (II ФК: 62,5 % и 61 %,  $p>0,05$ ; III ФК: 12,5 % и 11 %,  $p>0,05$ ). При этом пациенты I группы значимо чаще имели инфаркт миокарда в анамнезе (41 % против 14 %,  $p=0,049$ ) (табл. 1).

При изучении лабораторных показателей значимых различий между изучаемыми группам установлено не было (табл. 2).

Таблица 1  
Table 1

**Клинико-функциональная характеристика пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с бронхиальной астмой**

**Clinical and functional characteristics in patients with coronary heart disease and bronchial asthma**

Показатель Parameter	I группа (мужчины, n=32) Group 1 (men, n=32)	II группа (женщины, n=28) Group 2 (women, n=28)	P
Возраст, лет (M±σ) Age, years (M±σ)	63,2±7	65±8	0,128
Стенокардия I ФК, % (абс.) Angina, Grade I, % (abs)	25 (8)	28 (8)	0,984
Стенокардия II ФК, % (абс.) Angina, Grade II, % (abs)	62,5 (20)	61 (17)	0,901
Стенокардия III ФК, % (абс.) Angina, Grade III, % (abs)	12,5 (4)	11 (3)	0,851
Инфаркт миокарда в анамнезе, % (абс.) History of myocardial infarction, % (abs)	41 (13)	14 (4)	0,049
Сахарный диабет 2-го типа, % (абс.) Type 2 diabetes mellitus, % (abs)	34 (11)	28,5 (8)	0,838
Ожирение, % (абс.) Obesity, % (abs)	12,5 (4)	14 (4)	0,859

**Примечание.** Здесь и далее p – уровень статистической значимости различий между группами.

**Note.** p – statistical significance level.

Таблица 2  
Table 2

**Лабораторные показатели пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с бронхиальной астмой (M±m)**

**Laboratory parameters in patients with coronary artery disease and bronchial asthma (M±m)**

Показатель Parameter	I группа (мужчины, n=32) Group 1 (men, n=32)	II группа (женщины, n=28) Group 2 (women, n=28)	P
ЛПВП, ммоль/л HDL, mmol/L	1,1±0,2	1,2±0,3	0,448
ЛПНП, ммоль/л LDL, mmol/L	2,1±0,8	2,4±0,8	0,238
Триглицериды, ммоль/л Triglycerides, mmol/L	1,4±0,7	1,6±0,7	0,363

Показатель Parameter	I группа (мужчины, n=32) Group 1 (men, n=32)	II группа (женщины, n=28) Group 2 (women, n=28)	p
Холестерин, ммоль/л Cholesterol, mmol/L	3,8±1	4,3±0,9	0,384
Фибриноген, мг/дл Fibrinogen, mg/dL	403,5±99	407±75	0,308
СКФ, мл/мин/1,7м <sup>2</sup> GFR, mL/min/1.7m <sup>2</sup>	77,4±20,2	72,9±24,5	0,484
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, μmol/L	81,8±23,7	92±51,3	0,058
Мочевина, ммоль/л Urea, mmol/L	6,2±2,7	5,2±2	0,194
АЛТ, Ед/л ALT, U/L	22,1±8,6	21,8±16,7	0,280
АСТ, Ед/л AST, U/L	22,3±8,4	23,1±8,8	0,181
Билирубин, мкмоль/л Bilirubin, μmol/L	14,6±7,6	15,2±9,9	0,355
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/L	5,9±1,2	6,2±1,5	0,291

В процессе исследовательской работы было выявлено, что у женщин в отличие от мужчин наблюдалась статистически значимое снижение параметра физического функционирования PF (35 [25; 45] против 60 [49; 84],  $p=0,00062$ ). Таким образом, физические способности женщин значимо ограничивались состоянием их здоровья. Активность женщин по сравнению с мужчинами была снижена из-за боли (32 [22; 41] против 51 [41; 59,5],  $p=0,02144$ ). Следует отметить, что интенсив-

ность боли необходимо учитывать для достижения высокой эффективности назначаемых лечебных мероприятий. Показатели социального функционирования оказались равными и составили 62,5 балла. Физический компонент здоровья был статистически значимо ниже у женщин по сравнению с мужчинами (28 [26; 34] против 37 [34; 44,5],  $p=0,00222$ ). Психический компонент здоровья в группах не различался (37 [27; 47,5] против 39 [35; 48],  $p=0,39532$ ) (табл. 3).

Таблица 3

Table 3

**Оценка качества жизни пациентов с ишемической болезнью сердца  
в сочетании с бронхиальной астмой в зависимости от пола  
(при помощи опросника SF-36) (Me [Q1; Q3]), баллов**

**Quality of life in patients with coronary heart disease and bronchial asthma,  
depending on gender (SF-36 questionnaire) (Me [Q1; Q3])**

Показатель Parameter	Мужчины (n=32) Men (n=32)	Женщины (n=28) Women (n=28)	p
Физическое функционирование (PF) Physical functioning (PF)	60 [49; 84]	35 [25; 45]	0,00062
Роль физического функционирования (RP) Role Physical Functioning (RP)	50 [25; 100]	25 [25; 65]	0,56868
Боль (BP) Bodily Pain (BP)	51 [41; 59,5]	32 [22; 41]	0,02144

Показатель Parameter	Мужчины (n=32) Men (n=32)	Женщины (n=28) Women (n=28)	p
Общее здоровье (GH) General Health (GH)	42,5 [29,4; 45]	37,5 [26,25; 42,5]	0,4777
Жизнеспособность (VT) Viability (VT)	42,5 [33,8; 54]	35 [50; 55]	0,36812
Социальное функционирование (SF) Social functioning (SF)	62,5 [31,25; 87,5]	62,5 [50; 87,5]	0,87288
Ролевое эмоциональное функционирование (RE) Role emotional functioning (RE)	67 [33; 100]	50 [33; 100]	0,85716
Психологическое здоровье (MH) Mental Health (MH)	50 [42; 63]	46 [32; 72]	0,95216
Физический компонент здоровья Physical health	37 [34; 44,5]	28 [26; 34]	0,00222
Психический компонент здоровья Mental component of health	37 [27; 47,5]	39 [35; 48]	0,39532

**Обсуждение.** Для комплексной оценки состояния здоровья пациента используется определение уровня качества жизни. Данный показатель считается междисциплинарным, отражающим физическое, психологическое, социальное и эмоциональное положение пациента. Сочетание ишемической болезни сердца с патологией других систем организма, например гастродуоденальной, бронхолегочной, снижает уровень качества жизни, ухудшает прогноз, увеличивает риск смерти [11]. В литературе имеются сведения, что коморбидность ишемической болезни сердца и бронхиальной астмы характеризуется отягощенным течением заболеваний и снижением качества жизни больных практически по всем показателям. В последнее время прослеживается тенденция к увеличению доли сердечно-сосудистых событий у пациентов с БА [12]. Так, в когортном исследовании, включавшем 70 047 мужчин и 81 573 женщины, было показано, что у женщин с бронхиальной астмой значимо повышается риск развития ИБС [13]. Низкий уровень контроля БА связывается с умеренно повышенным риском развития инфаркта миокарда [14]. В литературе встречаются данные о том, что указанные заболевания на определенном этапе развития имеют патогенетические связи [15, 16]. Воспалительный процесс в слизистой оболочке дыхатель-

ных путей сопровождается выработкой воспалительных цитокинов, участвующих в атеросклеротическом воспалении [17, 18].

В настоящее время в связи с улучшением медикаментозной терапии данных заболеваний большое внимание уделяется самооценке социально-психологических и физических особенностей их течения. Важнейшим критерием эффективности лечения является повышение качества жизни пациентов [19]. Изучение качества жизни больных с коморбидной патологией в свою очередь способствует развитию персонализированного подхода в медицине.

**Заключение.** Таким образом, сочетании ИБС с бронхиальной астмой характеризуется значительным снижением качества жизни больных по всем параметрам опросника SF-36. У женщин, по сравнению с мужчинами, наиболее выраженные изменения затрагивают физическое функционирование. При этом психологическое неблагополучие в равной степени наблюдается у мужчин и женщин и проявляется наличием тревожных или депрессивных переживаний. Эффективность лечения, достижение контроля над заболеванием, клинический и трудовой прогноз напрямую зависят от уровня качества жизни пациента, тем самым определяя пациентоориентированный подход в современном практическом здравоохранении.

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

## Литература

1. Загидуллин Ш.З., Галимова Е.С., Суховская О.А., Ежова Г.Ю. Оценка качества жизни у пациентов с обострением бронхиальной астмы. Пульмонология. 2013; 1 (89): 49–53. DOI: 10.18093/0869-0189-2013-0-1-49-53.
2. Williams J.H. Assessing patients wellness: new perspectives on quality of life and compliance. Am Heart J. 1998; 11 (11-12): 186–191.
3. Чучалин А.Г. Пульмонология. Национальное руководство. Краткое издание. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2020.
4. Asadi-Lari M., Tamburini M., Gray D. Patient's needs, satisfaction, and health-related quality of life: Towards a comprehensive model. Health Qual Life Outcomes. 2004; 2: 32.
5. Погосова Н.В., Юферева Ю.М., Соколова О.Ю. Качество жизни больных тремя формами ишемической болезни сердца: состояние проблемы, методы оценки, взаимосвязь с психологическим статусом и прогностическое значение. Профилактическая медицина. 2015; 18 (6): 97–104. DOI: 10.17116/profmed201518697-104.
6. Крапошина А.Ю., Собко Е.А., Демко И.В. Приверженность лечению, качество жизни и контроль над заболеванием у пациентов с бронхиальной астмой: части одного целого. Профилактическая медицина. 2022; 25 (3): 98–103. DOI: 10.17116/profmed20222503198.
7. Перельман Н.Л., Колосов В.П. Многолетняя динамика качества жизни, связанного со здоровьем, у больных бронхиальной астмой. Пульмонология. 2018; 28 (6): 708–714. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-6-708-714.
8. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020; 25 (11): 4076. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4076.
9. Бронхиальная астма. Клинические рекомендации 2021. Российское респираторное общество; 2021. 118.
10. Мельник Е.Б., Федив А.И. Качество жизни больных бронхиальной астмой в сочетании с ожирением в зависимости от обнаружения полиморфизма RS9939609 гена FTO и RS324011 гена STAT6. Международный эндокринологический журнал. 2017; 6 (13): 424–428. DOI: 10.22141/2224-0721.13.6.2017.1128884.
11. Приходько М.Н., Андреев К.В., Симонова Ж.Г. Оценка клинико-функциональных параметров у больных стабильной стенокардией с сопутствующей гастродуоденальной патологией. Вятский медицинский вестник. 2016; 2 (50): 23–27.
12. Бушуева Э.В., Соколова И.С., Герасимова Л.И. Состояние сердечно-сосудистой системы у больных с бронхиальной астмой. Современные проблемы науки и образования. 2015; 3: 130.
13. Iribarren C., Tolstykh I.V., Eisner M.D. Are patients with asthma at increased risk of coronary heart disease? Int. J. Epidemiol. 2004; 33 (4): 743–748. DOI: 10.1093/ije/dyh081.
14. Cepelis A., Brumpton B.M., Laugsand L.E. Asthma, asthma control and risk of acute myocardial infarction: HUNT study. Eur. J. Epidemiol. 2019; 34 (10): 967–977. DOI: 10.1007/s10654-019-00562-x.
15. Загидуллин Н.Ш., Валаева К.Ф., Гассанов Т. Значение дисфункции эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях и методы ее медикаментозной коррекции. Кардиология. 2010; 50 (5): 54–60.
16. Гомто А.М. Развитие концепции дислипидемии, атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний. Русский медицинский журнал. 2006; 3: 14–18.
17. Pearson T.N., Mensah G.A., Wayne R.A. Markers of inflammation and cardiovascular disease. Application in clinical and public practice. A statement for health care professionals from the centers for disease control and prevention and the American Heart Association. Circulation. 2003; 107: 499–511.
18. Кузнецова Л.В., Пилецкий А.М., Гавриленко Т.И. Содержание цитокинов в сыворотке крови больных бронхиальной астмой. Лабораторная диагностика. 2001; 1: 19–22.
19. Uchmanowicz B., Manulik S., Uchmanowicz I., Rosińczuk J. Jakość życia zależna od stanu zdrowia u chorych na astmę oskrzelową. Pneumonol. Alergol. Pol. 2014; 82 (4): 385–391. DOI: 10.5603/PiAP.2014.0049.

Поступила в редакцию 25.08.2022; принята 19.10.2022.

## Авторский коллектив

**Носкова Елена Владимировна** – очный аспирант кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России. 610998, Россия, г. Киров, ул. К. Маркса, 112; e-mail: noslena2016@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8653-7727>.

**Симонова Жанна Георгиевна** – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России. 610998, Россия, г. Киров, ул. К. Маркса, 112; e-mail: simonova-kirov@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9772-3867>.

#### Образец цитирования

Носкова Е.В., Симонова Ж.Г. Оценка качества жизни пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с бронхиальной астмой. Ульяновский медико-биологический журнал. 2022; 4: 30–37. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-4-30-37.

## QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE AND BRONCHIAL ASTHMA

E.V. Noskova, Zh.G. Simonova

Kirov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Kirov, Russia

*The purpose of the paper is to estimate the quality of life in patients with coronary heart disease (CHD) and bronchial asthma, taking gender into account.*

*Materials and methods. An open prospective clinical study included 60 patients with stable angina (Grade I-III) and bronchial asthma. The patients were divided into two groups according to their gender: group I consisted of 32 men, group II included 28 women. CHD was detected by diagnostic search algorithms (recommendations of the Russian Society of Cardiology for stable coronary heart disease, 2020). The results of non-invasive and invasive tests and the clinical features of a disease were also taken into account. Patients' quality of life was estimated by SF-36 questionnaire. The authors used statistical analysis to process the obtained data. Results. Psychological and mental components of health were calculated by SF-36 questionnaire. Psychological distress was observed in both study groups equiproportionally. Women's physical activity was almost two times lower than that in men. Thus, health problems limited women's daily activities more often.*

*Conclusion. Physical health in patients with stable angina and bronchial asthma, assessed by SF-36 questionnaire, is significantly lower in women compared to men. At the same time, psychological distress, manifested by anxiety or depression, is observed in men and women equiproportionally.*

**Key words:** bronchial asthma, quality of life, coronary heart disease.

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

#### References

1. Zagidullin Sh.Z., Galimova E.S., Sukhovskaya O.A., Ezhova G.Yu. Otsenka kachestva zhizni u patsientov s obostreniem bronkhial'noy astmy [Assessment of quality of life in patients with bronchial asthma exacerbation]. *Pul'monologiya*. 2013; 1 (89): 49–53. DOI: 10.18093/0869-0189-2013-0-1-49-53 (in Russian).
2. Williams J.H. Assessing patients wellness: new perspectives on quality of life and compliance. *Am Heart J*. 1998; 11 (11-12): 186–191.
3. Chuchalin A.G. *Pul'monologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Pulmonology. National guidelines]. Kratkoe izdanie. Moscow: GEOTAR-Media; 2020 (in Russian).
4. Asadi-Lari M., Tamburini M., Gray D. Patient's needs, satisfaction, and health-related quality of life: Towards a comprehensive model. *Health Qual Life Outcomes*. 2004; 2: 32.
5. Pogosova N.V., Yufereva Yu.M., Sokolova O.Yu. Kachestvo zhizni bol'nykh tremya formami ishemicheskoy bolezni serdtsa: sostoyanie problemy, metody otsenki, vzaimosvyaz' s psikhologicheskim statusom i prognosticheskoe znachenie [Quality of life in patients with three forms of coronary heart disease: State of the problem, assessment methods, correlation with psychological status and prognostic value]. *Profilakticheskaya meditsina*. 2015; 18 (6): 97–104. DOI: 10.17116/profmed201518697-104 (in Russian).
6. Kraposhina A.Yu., Sobko E.A., Demko I.V. Priverzhennost' lecheniyu, kachestvo zhizni i kontrol' nad zabolevaniem u patsientov s bronkhial'noy astmoy: chasti odnogo tselogo [Treatment adherence, quality of life and disease control in patients with bronchial asthma: Parts of a whole]. *Profilakticheskaya meditsina*. 2022; 25 (3): 98–103. DOI: 10.17116/profmed20222503198 (in Russian).

7. Perel'man N.L., Kolosov V.P. Mnogoletnyaya dinamika kachestva zhizni, svyazannogo so zdorov'em, u bol'nykh bronkhial'noy astmoy [Long-term change of health-related quality of life in patients with asthma]. *Pul'monologiya*. 2018; 28 (6): 708–714. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-6-708-714 (in Russian).
8. Stabil'naya ishemicheskaya bolezn' serdtsa. Klinicheskie rekomendatsii 2020 [Stable coronary heart disease. Clinical guidelines 2020]. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal*. 2020; 25 (11): 4076. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4076 (in Russian).
9. Bronkhial'naya astma. Klinicheskie rekomendatsii 2021 [Bronchial asthma. Clinical guidelines 2021]. Rossiyskoe respiratornoe obshchestvo; 2021. 118 (in Russian).
10. Mel'nik E.B., Fediv A.I. Kachestvo zhizni bol'nykh bronkhial'noy astmoy v sochetanii s ozhireniem v zavisimosti ot obnaruzheniya polimorfizma RS9939609 gena FTO i RS324011 gena STAT6 [Quality of life of patients with bronchial asthma combined with obesity depending on the identification of FTO RS9939609 and RS324011 STAT6 gene polymorphism]. *Mezhdunarodnyy endokrinologicheskii zhurnal*. 2017; 6 (13): 424–428. DOI: 10.22141/2224-0721.13.6.2017.1128884 (in Russian).
11. Prikhod'ko M.N., Andreev K.V., Simonova Zh.G. Otsenka kliniko-funktsional'nykh parametrov u bol'nykh stabil'noy stenokardiey s sopushtvuyushchey gastroduodenal'noy patologiei [Evaluation of clinical and functional parameters in patients with stable angina pectoris and concomitant gastroduodenal pathology]. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik*. 2016; 2 (50): 23–27 (in Russian).
12. Bushueva E.V., Sokolova I.S., Gerasimova L.I. Sostoyanie serdechno-sosudistoy sistemy u bol'nykh s bronkhial'noy astmoy [Cardiovascular system in patients with bronchial asthma]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015; 3: 130 (in Russian).
13. Iribarren C., Tolstykh I.V., Eisner M.D. Are patients with asthma at increased risk of coronary heart disease? *Int. J. Epidemiol.* 2004; 33 (4): 743–748. DOI: 10.1093/ije/dyh081.
14. Cepelis A., Brumpton B.M., Laugsand L.E. Asthma, asthma control and risk of acute myocardial infarction: HUNT study. *Eur. J. Epidemiol.* 2019; 34 (10): 967–977. DOI: 10.1007/s10654-019-00562-x.
15. Zagidullin N.Sh., Valaeva K.F., Gassanov T. Znachenie disfunktsii endoteliya pri serdechno-sosudistyykh zabolovaniyakh i metody ee medikamentoznoy korrektsii [Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases and its drug therapy]. *Kardiologiya*. 2010; 50 (5): 54–60 (in Russian).
16. Gotto A.M. Razvitie kontseptsii dislipidemii, ateroskleroza i serdechno-sosudistyykh zabolovaniy [Dyslipidemia, atherosclerosis and cardiovascular diseases]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2006; 3: 14–18 (in Russian).
17. Pearson T.N., Mensah G.A., Wayne R.A. Markers of inflammation and cardiovascular disease. Application in clinical and public practice. A statement for health care professionals from the centers for disease control and prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003; 107: 499–511.
18. Kuznetsova L.V., Piletskiy A.M., Gavrilenko T.I. Soderzhanie tsitokinov v syvorotke krovi bol'nykh bronkhial'noy astmoy [Cytokine level in blood serum of patients with bronchial asthma]. *Laboratornaya diagnostika*. 2001; 1: 19–22 (in Russian).
19. Uchmanowicz B., Manulik S., Uchmanowicz I., Rosińczuk J. Jakość życia zależna od stanu zdrowia u chorych na astmę oskrzelową. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2014; 82 (4): 385–391. DOI: 10.5603/PiAP.2014.0049.

Received 25 August 2022; accepted 19 October 2022.

#### Information about the authors

**Noskova Elena Vladimirovna**, Postgraduate Student, Chair of Hospital Therapy, Kirov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 610998, Russia, Kirov, K. Marx St., 112; e-mail: noslena2016@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8653-7727>.

**Simonova Zhanna Georgievna**, Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Head of the Chair of Hospital Therapy, Kirov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 610998, Russia, Kirov, K. Marx St., 112; e-mail: [simonova-kirov@rambler.ru](mailto:simonova-kirov@rambler.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9772-3867>.

#### For citation

Noskova E.V., Simonova Zh.G. Otsenka kachestva zhizni patsientov s ishemicheskoi bolezn'iu serdtsa v sochetanii s bronkhial'noi astmoy [Quality of life in patients with coronary heart disease and bronchial asthma]. *Ulianovskii mediko-biologicheskii zhurnal*. 2022; 4: 30–37. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-4-30-37 (in Russian).

УДК 616.72-002.77-08-039.57

DOI 10.34014/2227-1848-2022-4-38-48

## ПОРАЖЕНИЕ ЛЕГКИХ КАК ОСЛОЖНЕНИЕ ЮВЕНИЛЬНОГО АРТРИТА С СИСТЕМНЫМ НАЧАЛОМ

О.А. Сизова, Н.В. Ефремова, З.С. Румянцева

Институт «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», г. Симферополь, Россия

*Согласно современным данным ювенильный артрит с системным началом (сЮА) представляет собой аутовоспалительное заболевание, которое отличается выраженными системными проявлениями и жизненно опасными осложнениями. В данной статье рассматриваются предикторы развития, патогенетические особенности течения и клинко-рентгенологические признаки данного заболевания. Особое внимание уделено генно-инженерной биологической терапии.*

*В настоящее время известны многочисленные осложнения со стороны легких у детей с сЮА, включая интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ), легочный альвеолярный протеиноз (ЛАП), легочную гипертензию (ЛГ) и липоидную пневмонию. Возрастает уровень летальности пациентов с сЮА на фоне развития синдрома активации макрофагов (САМ) и ЛГ, возникающей при активации пролиферации клеток эндотелия, мышечной ткани и фибробластов в сосудах легких. Более тяжелое течение заболевания характерно для детей с генетическими дефектами: у данных пациентов чаще наблюдаются рецидивы САМ и ЛАП. Благодаря инструментальным методам диагностики выделены 5 субтипов, обуславливающих характер поражения легочной ткани при сЮА. На основании компьютерной томографии (КТ) выявлены основные признаки поражения легких на фоне сЮА: симптомы «матового стекла», «бульжной мостовой», утолщение бронхиальной стенки, междолевой перегородки, плевры, периферическая консолидация, лимфаденопатия. В связи с высоким уровнем активности сЮА детям показано назначение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Необходима своевременная коррекция терапии для исключения возникновения жизнеугрожающих нежелательных реакций. В условиях динамического наблюдения возможна ранняя диагностика поражения легких для достижения контроля над данной патологией у детей. Целью настоящего обзора является систематизация накопленных к настоящему времени данных о предикторах развития, патогенетических особенностях течения, клинко-рентгенологических признаках сЮА, а также о генно-инженерной биологической терапии как методе его лечения.*

**Ключевые слова:** ювенильный артрит с системным началом, синдром активации макрофагов, легочная гипертензия, интерстициальное заболевание легких, легочный альвеолярный протеиноз, поражение легких, генно-инженерные биологические препараты.

В соответствии с действующей классификацией ILAR (International League of Associations for Rheumatology) ювенильный артрит с системным началом (сЮА) является подтипом ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) и составляет около 10–20 % всех случаев этой болезни [1].

По статистике в Российской Федерации заболеваемость сЮА охватывает 5,6 % детей, пик ее приходится на возраст 1–5 лет.

Ювенильный артрит с системным началом – это мультифакториальное заболевание, связанное с развитием артрита одного или более суставов, диагностическим критерием которого является перемежающаяся лихорадка длительностью не менее трех дней в течение ми-

нимум двух недель [1–7]. Данное заболевание сочетается с одним или несколькими признаками: летучей эритематозной сыпью, генерализованной лимфаденопатией, гепатомегалией, спленомегалией, серозитом (плевритом, перикардитом, перитонитом) [3]. Наиболее высокий риск летального исхода связан с развитием синдрома активации макрофагов (САМ) [2].

В настоящее время успехи в понимании патогенеза сЮА, выявление ключевой роли блокировки цитокинов IL-1 и IL-6 привели к улучшению прогноза для многих пациентов с данным заболеванием. Однако разработка эффективной терапии в отношении детей с САМ, в т.ч. получающих генно-инженерный биологический препарат (ГИБП), продолжается [2, 4].

В последнее время возрастает численность детей с сЮА и сопутствующим поражением легких, связанным, вероятно, с дисбалансом цитокинов IL-1 и IL-6 [5]. При сравнительном анализе цитокинового профиля у пациентов с поражением легких выявлен более высокий уровень IL-18, чем у больных без данного осложнения, что позволило выделить IL-18-зависимый субтип сЮА, приводящий к САМ. R. Davies в своей работе отмечает изменение цитокинового баланса в сторону повышения уровней IFN- $\gamma$ , IL-6 и IL-18 в активную фазу как гемофагоцитоза, так и сЮА [6]. Отличительным признаком является рост отношения IL-18/IFN- $\gamma$  при сЮА, причем уровень цитокина IFN- $\gamma$  преобладает при гемофагоцитозе. Длительная активность сЮА является предиктором формирования патологии легких. Многие авторы уточняют, что у детей с преобладающим числом системных проявлений терапевтический ответ на ГИБП развивается медленнее [1, 7].

Кроме того, актуальным является изучение таких проявлений сЮА, как плевриты, интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ), легочный альвеолярный протеиноз (ЛАП), легочная гипертензия (ЛГ) и липоидная пневмония [8]. По данным многочисленных работ, ИЗЛ как осложнениям сЮА подвержены дети в любом возрасте, но согласно исследованию М.М. Костика более половины (58,9 %) случаев данной патологии приходится на первые годы жизни [9].

Немаловажную роль в развитии сЮА имеет наследственный фактор, что говорит о присутствии хромосомных мутаций. Было установлено, что у 10,1 % детей с трисомией по 21-й хромосоме (синдром Дауна) диагностирован сЮА. Возрастающая заболеваемость ЛАП была зафиксирована у пациентов с сопутствующим гемобластозом и синдромом Дауна [10–13]. Но в связи с тем, что при синдроме Дауна возникают аномалии формирования альвеол на фоне общего нарушения созревания легкого, можно полагать, что у детей возможен преморбидный фон, который располагает к поражению легких при сЮА [6]. При синдроме Дауна на фоне нарушения развития легочной ткани возникают дисрегуляторные изменения иммунной системы, выра-

жающиеся потреблением комплемента и возрастанием концентраций цитокинов [8, 10]. На основании этих данных предполагают более тяжелое течение сЮА у детей с генетическими дефектами. В одном из исследований при полноэкзомном секвенировании у 13 из 58 пациентов были обнаружены унаследованные от родителей мутации в гетерозиготном состоянии в генах syntaxin-binding protein 2 (STXBP2), lysosomal trafficking regulator (LYST), unc-13 homolog D (UNC13D) и NLR family, CARD domain containing 4 (NLRC4) [11]. Согласно клиническому наблюдению N. Kitamura у пациентки с ранним дебютом сЮА была обнаружена мутация UNC13D, многочисленные рецидивы САМ. По результатам диагностических мероприятий через 3,6 года у исследуемой было установлено поражение легких со снижением диффузионной способности до 32,2 % и возникновением ЛАП [14].

Системность проявлений сЮА у детей заключается в возникновении жизнеугрожающего САМ. В исследовании S. Ozdel описывается, что на момент верификации поражения легких у 64,3 % пациентов был обнаружен САМ, причем эпизоды данного синдрома присутствовали в анамнезе у 81,4 % детей [15]. Результаты многочисленных работ показывают, что частота САМ у лиц с патологией легких в 2,1 раза выше, чем у детей только с сЮА. V.E. Saper было отмечено появление САМ совместно с сЮА у 30,4 % пациентов, причем у 34,9 % САМ ранее возникал эпизодически [16].

Известно, что сЮА дебютирует как у мальчиков, так и у девочек в одинаковой степени. Но в результате анализа когорты исследуемых с сЮА V.E. Saper et al. было установлено преобладание лиц женского пола с поражением легких (67,3 %) [7, 16].

Активно изучается вопрос продолжительности сЮА на фоне легочных осложнений [17–20]. Так, в одной из работ средняя длительность сЮА в момент регистрации поражения легких составляла 50,5 мес., тогда как минимальная – 7 мес. По результатам исследования G.M. Murray у детей период сЮА с данными осложнениями был больше, чем без них: 7,5 года с поражением легких и 5,2 года без такового [21].

Известно, что при сЮА легочные осложнения могут быть весьма разнообразными, что объясняется неконтролируемой активностью и системностью процесса, а также нарушенной регуляцией цитокиновой системы на фоне приема ГИБП. В исследовании G.M. Murray установлено, что в большинстве случаев преобладает ЛГ – 62,9 % пациентов, 25,6 % пациентов имеют ИЗЛ, а 19,7 % – ЛАП. В структуре клинических проявлений преобладает одышка – 63,4 % пациентов, кашель – 38,8 % [21]. Но данные симптомы непостоянны. В исследовании V.E. Saper они были выражены незначительно, причем у детей преобладал кашель – 40,1 % случаев, тогда как одышка отмечена в 35,7 %. Практически в половине случаев (49,8 %) у пациентов была верифицирована гипоксия. По результатам эхокардиограммы или катетеризации сердца у 27,6 % пациентов встречались признаки ЛГ, реже всего отмечалась картина плеврального выпота (5,1 %) [16]. Стоит отметить, что диагностическими критериями поздней стадии ИЗЛ являются изменения пальцев кистей по типу «барабанных палочек» и ногтевых пластин по типу «часовых стекол». В структуре клинических проявлений они встречаются в 62,3 % случаев. У 33,1 % детей отмечалась гиперемия с отеком дистальных фаланг пальцев кистей и стоп. Более нетипичными в клинике легочных поражений при сЮА являются боль в животе (11,6 %) и стойкая зудящая сыпь (55,9 %). При сохранении нормального уровня сатурации осложнения были представлены нарушением дыхания с явлениями хронического кашля с эпизодами лихорадки и сыпи. Расширение легочной артерии было диагностировано у 20,9 % детей [22–25].

Одной из причин, приводящей к летальному исходу при сЮА, является легочная гипертензия (ЛГ), возникающая в результате поражения сосудов легких. В основе патологии легочной ткани лежит повышенная концентрация провоспалительных цитокинов, которые активируют в стенках легочных артерий патологическое разрастание эндотелиоцитов, гладкомышечных клеток и фибробластов [22]. При сравнении сывороточного уровня цитокинов IL-1 и IL-6 у детей с тяжелым течением первичной ЛГ и пациентов с наличием в анамнезе ЛГ

на фоне хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) было установлено преобладание их у исследуемых первой группы (IL-1 –  $115 \pm 33$  пг/мл, IL-6 –  $62 \pm 19$  пг/мл) [4, 5].

Другим грозным осложнением сЮА является ЛАП, развивающийся в результате расстройства выведения и/или выработки сурфактанта, что опосредует неконтролируемое его накопление в альвеолах и терминальных бронхиолах и является результатом гипоксемической формы дыхательной недостаточности [26]. В основе патогенетического механизма ЛАП лежит нарушение передачи импульсов гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) и снижение барьерной функции альвеолярных макрофагов и нейтрофилов в связи с дисфункцией выработки сурфактанта [27]. Выделяют первичный ЛАП, являющийся результатом дисфункционального состояния GM-CSF, что может быть обусловлено наследственностью (нарушение выработки данного цитокина) и аутоиммунным механизмом (блокада повышенной активностью антител), и вторичный. Наиболее частой причиной вторичного ЛАП является миелодиспластический синдром, реже – осложнения после трансплантации и инфекционной патологии [2, 28]. При сЮА у детей на фоне повышенной выработки IL-1 в легочной ткани наблюдается рост кумуляции сурфактанта, что приводит к возникновению ЛАП через регуляцию уровня GM-CSF и нарушению функции макрофагов [23]. Однако в работе G.S. Schulert по результатам биопсии легкого морфологически была диагностирована сочетающаяся с сосудистыми аномалиями картина ЛАП. Обращает на себя внимание тот факт, что по данным генетического анализа связь с первичным ЛАП не была обнаружена в связи с отсутствием генов methionyl-tRNA synthetase (MARS), surfactant protein B (SFTPB), ATP-binding cassette 4 (ABCA3), cytokine receptor common subunit beta (CSF2RB) и снижением уровня GM-CSF [29].

По мнению исследователей, длительность инкубационного периода сЮА определяет вялотекущее воспаление, которое демонстрируют результаты лабораторных анализов. Так, было выявлено, что у группы исследуемых с сЮА за год до выявления поражения легких

значения средней концентрации ферритина были сопоставимы и не отличались от значений пациентов с сЮА в регистре CARRA, но показатели у больных из данного реестра значительно возросли в течение 12 мес. исследования [30–32]. Лабораторная диагностика при абсолютном количестве лимфоцитов менее 60 % от нижней границы нормы по возрасту демонстрировала выраженную лимфопению и эозинофилию, не являющиеся результатом САМ. Отличительной чертой было их выявление до регистрации патологии легких (от 1 до 6 мес.) [9, 33].

Кроме того, детям с сЮА рекомендовано выполнение компьютерной томографии (КТ), так как на основании результатов рентгенологического исследования нельзя исключить ИЗЛ [34, 35]. В работе V.E. Saper были выявлены пять субтипов, объясняющих характер поражений легких при сЮА. При первом субтипе диагностируется утолщение септ, которое охватывает периферию долей в их нижних отделах, в области передней верхней доли, парамедиастинальной области. Данные изменения были характерны для 61,1 % детей. Их необходимо дифференцировать с осложнениями легких при аутоиммунных ревматических заболеваниях. Существенное отличие заключается в том, что при сЮА отсутствуют такие рентгенологические признаки фиброза, как «сотое легкое» и ателектазы. Второй субтип был установлен у 20,9 % пациентов, у которых были выявлены изменения по типу «бульжной мостовой». Для третьего субтипа характерна периферическая консолидация, выявленная у 21,2 % пациентов. Перибронхиальная консолидация – четвертый субтип – обнаружена у 15,9 % исследуемых. Феномен «матового стекла» характерен для пятого субтипа и установлен у 11,1 % пациентов.

Исследователи выделяют самые значимые признаки поражения легких при сЮА на основании КТ: симптомы «матового стекла», «бульжной мостовой», утолщение бронхиальной стенки, междолевой перегородки, плевры, периферическую консолидацию, лимфаденопатию. Данные симптомы могут комбинироваться между собой [16].

У многих ученых вызывает интерес патоморфологическое исследование пораженных

легких с учетом биопсии или аутопсии. В одном из исследований было выявлено, что наиболее частым признаком является общее поражение плевры, дыхательных путей, альвеол и сосудов. Воспалительные изменения сочетались с лимфоплазмоцитарной инфильтрацией [4, 22]. Отмечено преобладание характерных изменений легочной ткани в виде развития ЛАП с симптомом «бульжной мостовой» (62,2 %). В материале присутствовали очаги фиброза (23,1 %), васкулопатии (39,9 %). V.E. Saper в своем исследовании отмечает, что при изменениях на КТ, позволяющих диагностировать первый субтип поражения легких, гистологическая картина при аутоиммунном воспалительном факторе всего в 3,4 % случаев включала признаки неспецифической интерстициальной пневмонии в рамках ЛАП, нехарактерного для данного типа воспаления [9, 16].

В связи с высокой активностью сЮА и сочетанным поражением легких детям показано назначение ГИБП. В исследовании J. De Groot пациентам был назначен тоцилизумаб и/или ритуксимаб. Было замечено, что у детей с более ранним дебютом сЮА чаще было зарегистрировано развитие нежелательных реакций, в частности анафилактических (5,7 %). Поэтому данным пациентам рекомендовано назначение препаратов, блокирующих IL-1 [5, 11, 36–41]. Однако, по мнению исследователей, в результате блокировки цитокинов IL-1 и IL-6 может возникнуть дисбаланс некоторых других цитокинов как результат гиперпродукции их альвеолярными макрофагами. В результате данных процессов вероятны нарушения гомеостаза в легочной ткани и барьерных механизмов. Значительную проблему составляет возможность субклинического течения САМ при условии приема ГИБП, что необходимо учитывать как добавочный фактор развития патологии легких. Опасность назначения блокаторов IL-1 и IL-6 заключается в формировании синдрома лекарственной реакции с эозинофилией и системными симптомами (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DReSS) [31, 42–45]. Так, в одном из исследований указано на развитие стойкой эозинофилии у 36,2 % пациентов с сЮА и поражением легких (в среднем 1799 кл./мкл; 5,9–45,1 % от общего числа лейкоцитов), зудящей

сыпи на лице с ангионевротическим отеком на фоне приема глюкокортикостероидов. Отмечается, что данной группе детей были назначены блокаторы IL-1 и IL-6. У 3,1 % пациентов был зарегистрирован летальный исход, у остальных детей терапия данной группой препаратов была прекращена [38, 46–49]. В исследовании G.S. Schultert у 29,9 % детей установлена положительная динамика на фоне терапии ГИБП при сЮА с поражением легких, что позволило достичь неактивной стадии данного заболевания [29]. По данным работы М.М. Костика, на фоне комплексной терапии у пациентки с анафилактической реакцией на тоцилизумаб, ранним дебютом сЮА, развивающимися рецидивами САМ удалось добиться повышения диффузионной способности легких до 68,9 % [9].

Таким образом, поражение легких при сЮА является осложнением, развивающимся

при персистенции и системной активности воспалительного процесса на фоне генетического дефекта. Необходимо акцентировать внимание на факторах повышенного риска развития сЮА: раннем возрасте дебюта заболевания, рецидивах САМ по анамнестическим данным, лимфопении и эозинофилии с неконтролируемой гиперферритинемией. При более ранней диагностике легочного поражения в условиях динамического наблюдения возможно достижение контроля над данной патологией. При назначении медикаментозного лечения необходимо помнить о возможных нежелательных реакциях на ГИБП, соблюдать условия своевременной коррекции терапии. Кроме того, в связи с недостаточной изученностью сЮА необходимо более детально оценивать риски развития поражений легочной ткани с выполнением скринингов у детей с повышенным риском.

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

### Литература

1. *Raghuram J., Gornale V.K., Rao A.P.* Outcome of Patients With Systemic Onset Juvenile Idiopathic Arthritis With Macrophage Activation Syndrome at Onset. *Indian Pediatr.* 2021; 58 (1): 87.
2. *Sag E., Uzungöglu B., Bal F., Sonmez H.E., Demir S., Bilginer Y., Ozen S.* Systemic onset juvenile idiopathic arthritis: a single center experience. *Turk J. Pediatr.* 2019; 61 (6): 852–858.
3. *Каледя М.И., Нукишина И.П., Родионова С.Р., Николаева Е.В.* Поражение легких при ювенильном артрите с системным началом: современное состояние проблемы. *Вопросы современной педиатрии.* 2021; 20 (1): 31–37.
4. *Sahin S., Acari C., Sonmez H.E.* Frequency of juvenile idiopathic arthritis and associated uveitis in pediatric rheumatology clinics in turkey: a retrospective study, Jupiter. *Pediatric Rheumatology.* 2021; 19 (1): 134.
5. *Аламзаде Г.З.К.* Значение ингибиции интерлейкина 6 при ювенильном ревматоидном артрите. *Вестник современной клинической медицины.* 2020; 13 (1): 41–46.
6. *Davies R., Southwood T., Kearsley-Fleet L.* Mortality rates are increased in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arch. Dis. Child.* 2017; 102 (2): 206–207.
7. *Kharisova I.I.* Aspects of juvenile rheumatoid arthritis. *Science and World.* 2019; 7 (71): 68–69.
8. *Сорокина Л.С., Аврусин И.С., Раунов Р.К.* Артрит тазобедренного сустава, как прогностический маркер тяжести и исходов ювенильного идиопатического артрита. *Лечение и профилактика.* 2021; 11 (2): 5–12.
9. *Костик М.М., Исупова Е.А., Румянцева М.В.* Интерстициальное поражение легких у пациентов с юношеским артритом с системным началом: описание серии клинических случаев и обзор литературных данных. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2020; 99 (2): 125–136.
10. *Bruck N., Schnabel A., Hedrich C.M.* Current understanding of the pathophysiology of systemic juvenile idiopathic arthritis (sJA) and target-directed therapeutic approaches. *Clin Immunol.* 2015; 159 (1): 72–83.
11. *Абдулхакова Р.М., Ефименко О.В., Сотволдиева М.Ш.* Роль семейной предрасположенности в развитии ювенильного ревматоидного артрита у детей. *NovaInfo.Ru.* 2018; 1 (93): 198–201.
12. *Черняева М.А.* Анализ генетических маркеров в развитии ювенильного ревматоидного артрита. *Бюллетень Северного государственного медицинского университета.* 2021; 1 (46): 21–22.
13. *Яцкив А.А., Савина Н.В., Никитченко Н.В.* Генетическая предрасположенность к ювенильному идиопатическому артриту в белорусской популяции: анализ межгенных взаимодействий. *Экологическая генетика.* 2019; 17 (4): 65–76.

15. *Kitamura N., Ohkouchi S., Tazawa R.* Incidence of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis estimated using Poisson distribution. *ERJ Open Res.* 2019; 5 (1): 00190–02018.
16. *Ozdel S., Baglan E., Cakici E.K., Yazilatas F., Yücel H., Senel S., Bulbul M.* Clinical features in 305 patients with juvenile idiopathic arthritis: A single center Turkish Study. *Pediatr Int.* 2021; 63 (6): 636–642.
17. *Saper V., Mellins E., Kwong B.* Drug reaction and high fatality lung disease in systemic onset juvenile idiopathic arthritis (sJIA). *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 145 (2): AB95.
18. *Ошлянская Е.А., Меланчук Н.А.* Особенности современного течения ювенильных артритов у детей. *Перинатология и педиатрия.* 2019; 1 (77): 42–51.
19. *Шестак В.П., Скударнов Е.В., Шорина И.А.* Клинико-лабораторная характеристика ювенильных артритов у детей Алтайского края. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2020; 65 (4): 362–363.
20. *Махкамова Ю.Ш., Садикова Р.Р.* Клинические и иммунологические аспекты дебюта ювенильного ревматоидного артрита. *Colloquium-Journal.* 2020; 2–4 (54): 7–9.
21. *Алиева П.П., Машиорупова Р.Т.* Особенности течения ювенильного ревматоидного артрита в регионе Аральского моря у детей. *Авиценна.* 2020; 59: 4–5.
22. *Murray G.M., Vastert S.J., Ramanan A.V.* Aiming high: quantifying inflammation in systemic onset juvenile idiopathic arthritis (sJIA), a multi-faceted and complex inflammatory disease. *Rheumatology (Oxford).* 2020; 59 (11): 3124–3126.
23. *Mallaev Sh.Sh., Alimov A.V.* Clinical course of juvenile rheumatoid arthritis and its treatment optimization. *New Day in Medicine.* 2020; 4 (32): 155–157.
24. *Торопыгина Т.А., Смирнова Г.П., Смородина Ю.В.* Системный ювенильный идиопатический артрит: особенности течения. *Бюллетень Северного государственного медицинского университета.* 2018; 2 (41): 103–105.
25. *Амосова Е.А., Плахотникова С.В., Санталова Г.В.* Анализ структуры и течения ювенильного идиопатического артрита у детей самарского региона. *Врач.* 2021; 32 (3): 56–60.
26. *Ибрагимова Д.Т.* Клинические особенности ювенильного ревматоидного артрита. *Молодой ученый.* 2019; 22 (260): 221–223.
27. *Ong M.S., Mullen M.P., Austin E.D.* Learning a Comorbidity Driven Taxonomy of Pediatric Pulmonary Hypertension. *Circ Res.* 2017; 121 (4): 341–353.
28. *Ефименко О.В., Княжева Е.Д., Нишанова З.Х.* Клиническая характеристика детей с ювенильным ревматоидным артритом. *NovaInfo.Ru.* 2017; 1 (62): 351–354.
29. *Sullivan K.D., Evans D., Pandey A.* Trisomy 21 causes changes in the circulating proteome indicative of chronic autoinflammation. *Sci. Rep.* 2017; 7 (1): 14818.
30. *Schulert G.S., Minoia F., Bohnsack J.* Effect of Biologic Therapy on Clinical and Laboratory Features of Macrophage Activation Syndrome Associated With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018; 70 (3): 409–419.
31. *Гармаш О.И., Сколотенко Т.С., Витринская О.Е., Гордиенко П.В.* Особенности клинико-лабораторных показателей при ювенильных идиопатических артритах в настоящее время. *Вестник физиотерапии и курортологии.* 2020; 26 (2): 94–95.
32. *Соцков А.Ю., Федосеев Д.А., Сивакова Л.В.* Современные аспекты патогенеза ювенильного ревматоидного артрита. *Научное обозрение. Педагогические науки.* 2019; 5-3: 119–121.
33. *Eraso R., Benitez C.P., Jaramillo S., Acosta-Reyes J., Aristizabal B.H., Quevedo A.* Ferritin levels in children with juvenile idiopathic arthritis of systemic onset and children with other causes of fever of unknown origin: A multicenter study of diagnostic tests. *Biomedica.* 2021; 41 (4): 787–802.
34. *Schulert G.S., Yasin S., Carey B.* Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis – Associated Lung Disease: Characterization and Risk Factors. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71 (11): 1943–1954.
35. *Санталова Г.В., Плахотникова С.В., Амосова Е.А., Давыдова М.А.* Диагностика и лечение ювенильного (юношеского) ревматоидного артрита. *Медицинская сестра.* 2021; 23 (2): 27–30.
36. *Yao H., Wang Y., Wang Z., Zhao J., Deng X., Zhang Z., Zhao Y., Zhang Y., Shu Q., Jia Y., Li Z.G.* The performance of the diagnostic scoring system or criteria for macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis for adult-onset Still's disease. A multicentre case-control study in China. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2021; 132 (5): 129–134.
37. *De Groot J., Vastert B., Giancane G.* Interstitial lung disease in systemic juvenile idiopathic arthritis patients in the Pharmachild registry. *Pediatric Rheumatology.* 2018; 16 (52): P004.

38. Murray G.M., Vastert S.J., Ramanan A.V. Aiming high: quantifying inflammation in systemic onset juvenile idiopathic arthritis (sJIA), a multi-faceted and complex inflammatory disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2020; 59 (11): 3124–3126.
39. Huaux F., De Gussem V., Lebrun A. New interplay between interstitial and alveolar macrophages explains pulmonary alveolar proteinosis (PAP) induced by indium tin oxide particles. *Arch. Toxicol.* 2018; 92 (4): 1349–1361.
40. Schulert G.S., Minoia F., Bohnsack J. Effect of Biologic Therapy on Clinical and Laboratory Features of Macrophage Activation Syndrome Associated With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018; 70 (3): 409–419.
41. Huaux F., De Gussem V., Lebrun A. New interplay between interstitial and alveolar macrophages explains pulmonary alveolar proteinosis (PAP) induced by indium tin oxide particles. *Arch. Toxicol.* 2018; 92 (4): 1349–1361.
42. Menon N.V.B., Peethambaran G., Puthiyapurayil A.T., Nambudakath C., Arakkal R. Clinical profile and juvenile arthritis damage index in children with juvenile idiopathic arthritis: A study from a tertiary care center in south India. *Int. J. Rheum. Dis.* 2018; 21 (4): 871–879.
43. Martini A. Are there new targets for juvenile idiopathic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2019; 49 (3S): S11–S13.
44. Swart J.F., de Roock S., Prakken B.J. Understanding inflammation in juvenile idiopathic arthritis: How immune biomarkers guide clinical strategies in the systemic onset subtype. *Eur. J. Immunol.* 2016; 46 (9): 2068–2077.
45. Xu L.Y., Zhang W.M., Xia M., Cao L.F. Potential Effects of Interleukins on the Pathogenesis of Systemic Onset Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatr. Neonatol.* 2016; 57 (5): 396–401.
46. Севостьянов В.К., Лотоцкая П.С., Бабич Н.В. Анализ выживаемости генно-инженерной биологической терапии при ювенильном идиопатическом артрите. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2022; 101 (4): 55–63.
47. Чижевская И., Беляева Л. Терапия ювенильного идиопатического артрита тоцилизумабом. *Наука и инновации*. 2019; 2 (192): 76–81.
48. Севостьянов В.К., Бабич Н.В., Какорина Е.П., Жолобова Е.С. Результаты клинико-экономического анализа применения генно-инженерных биологических препаратов в терапии ювенильного идиопатического артрита. *Вопросы практической педиатрии*. 2022; 17 (1): 53–61.
49. Аксенов А.В., Ивановская Е.А. Опыт успешного применения тоцилизумаба у ребенка с системным вариантом ювенильного идиопатического артрита. *Доктор.Ру*. 2021; 20 (3): 70–72.
50. Валиева С.И., Глазырина А.А., Кулешов Н.Н. Возможна ли ремиссия при ювенильном идиопатическом артрите без применения генно-инженерных биологических препаратов? *Современная ревматология*. 2019; 13 (3): 45–50.

Поступила в редакцию 04.09.2022; принята 19.10.2022.

#### Авторский коллектив

**Сизова Ольга Александровна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии с курсом детских инфекционных болезней, Институт «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». 295051, Россия, г. Симферополь, б-р Ленина, 5/7; e-mail: sizoao782@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6410-7139>.

**Ефремова Наталия Владимировна** – студентка, Институт «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». 295051, Россия, г. Симферополь, б-р Ленина, 5/7; e-mail: natasha\_horunzhaya@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0494-9358>.

**Румянцева Зоя Сергеевна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии № 1, Институт «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». 295051, Россия, г. Симферополь, б-р Ленина, 5/7; e-mail: zo yarum@inbox.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1711-0210>.

**Образец цитирования**

Сизова О.А., Ефремова Н.В., Румянцева З.С. Поражение легких как осложнение ювенильного артрита с системным началом. Ульяновский медико-биологический журнал. 2022; 4: 38–48. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-4-38-48.

## LUNG DAMAGE AS A COMPLICATION OF SYSTEMIC JUVENILE ARTHRITIS

O.A. Sizova, N.V. Efremova, Z.S. Rumyantseva

V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Simferopol, Russia

*According to modern science, systemic juvenile arthritis (sJA) is an autoinflammatory disease characterized by severe systemic manifestations and life-threatening complications. This article discusses the developmental predictors, clinical and radiological manifestations and pathogenetic features of the disease. Particular attention is paid to genetically engineered biological therapy.*

*Numerous pulmonary complications are now known in sJA children, including interstitial lung disease (ILD), pulmonary alveolar proteinosis (PAP), pulmonary hypertension (PH), and lipoid pneumonia. Fatality rate in sJA patients increases against the macrophage activation syndrome (MAS) development and pulmonary hypertension, which occurs with proliferation of endothelial cells, muscle tissue and fibroblasts in the lungs vessels. A more severe disease progression is typical for children with genetic defects. SAM and PAP relapses are observed more often in such patients. Instrumental diagnostic methods helped to identify, 5 subtypes determining the lung tissue damage in sJA. Computer tomography (CT) revealed the main signs of lung damage in sJA patients: ground-glass opacity, crazy-paving sign, thickening of the bronchial wall, interlobar septum, pleura, peripheral consolidation, and lymphadenopathy. Due to the high level of sJA activity, children were prescribed genetically engineered biological drugs (GEBP). Timely therapeutic correction is necessary to exclude life-threatening adverse reactions. Under dynamic observation, it is possible to diagnose lung damage in children at the early stage and to control the pathology.*

*The purpose of this review is to systematize the existing data on developmental predictors, pathogenetic features of the disease, sJA clinical and radiological manifestations, and genetically engineered biological therapy as a method of sJA treatment.*

**Key words:** systemic juvenile arthritis, macrophage activation syndrome, pulmonary hypertension, interstitial lung disease, pulmonary alveolar proteinosis, lung injury, genetically engineered biological drugs.

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

**References**

1. Raghuram J., Gornale V.K., Rao A.P. Outcome of Patients With Systemic Onset Juvenile Idiopathic Arthritis With Macrophage Activation Syndrome at Onset. *Indian Pediatr.* 2021; 58 (1): 87.
2. Sag E., Uzungülu B., Bal F., Sonmez H.E., Demir S., Bilginer Y., Ozen S. Systemic onset juvenile idiopathic arthritis: a single center experience. *Turk J. Pediatr.* 2019; 61 (6): 852–858.
3. Kaleda M.I., Nikishina I.P., Rodionovskaya S.R., Nikolaeva E.V. Porazhenie legkikh pri yuvenil'nom artrite s sistemnym nachalom: sovremennoe sostoyanie problemy [Lung damage in systemic juvenile arthritis: Current state of the problem]. *Voprosy sovremennoy pediatrii.* 2021; 20 (1): 31–37 (in Russian).
4. Sahin S., Acari C., Sonmez H.E. Frequency of juvenile idiopathic arthritis and associated uveitis in pediatric rheumatology clinics in turkey: a retrospective study, Jupiter. *Pediatric Rheumatology.* 2021; 19 (1): 134.
5. Alamzade G.Z.K. Znachenie ingibitsii interleykina 6 pri yuvenil'nom revmatoidnom artrite [Significance of interleukin 6 in juvenile rheumatoid arthritis]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny.* 2020; 13 (1): 41–46 (in Russian).
6. Davies R., Southwood T., Kearsley-Fleet L. Mortality rates are increased in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arch. Dis. Child.* 2017; 102 (2): 206–207.
7. Kharisova I.I. Aspects of juvenile rheumatoid arthritis. *Science and World.* 2019; 7 (71): 68–69.
8. Sorokina L.S., Avrusin I.S., Raupov R.K. Artrit tazobedrennogo sustava, kak prognosticheskiy marker tyazhesti i iskhodov yuvenil'nogo idiopaticeskogo artrita [Hip joint arthritis as a prognostic marker of the severity and outcomes of juvenile idiopathic arthritis]. *Lechenie i profilaktika.* 2021; 11 (2): 5–12 (in Russian).

9. Kostik M.M., Isupova E.A., Rummyantseva M.V. Interstitial'noe porazhenie legkikh u patsientov s yunosheskim artritom s sistemnym nachalom: opisaniye serii klinicheskikh sluchayev i obzor literaturnykh dannyyh [Interstitial lung disease in patients with systemic juvenile arthritis: Case study and literature review]. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2020; 99 (2): 125–136 (in Russian).
10. Bruck N., Schnabel A., Hedrich C.M. Current understanding of the pathophysiology of systemic juvenile idiopathic arthritis (sJA) and target-directed therapeutic approaches. *Clin Immunol*. 2015; 159 (1): 72–83.
11. Abdulkhakova R.M., Efimenko O.V., Sotvoldieva M.Sh. Rol' semeynoy predispozitsionnosti v razvitiye yuvenil'nogo revmatoidnogo artrita u detey [The role of family predisposition in the development of juvenile rheumatoid arthritis]. *NovaInfo.Ru*. 2018; 1 (93): 198–201 (in Russian).
12. Chernyaeva M.A. Analiz geneticheskikh markerov v razvitiye yuvenil'nogo revmatoidnogo artrita [Analysis of genetic markers in the development of juvenile rheumatoid arthritis]. *Byulleten' Severnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2021; 1 (46): 21–22 (in Russian).
13. Yatskiv A.A., Savina N.V., Nikitchenko N.V. Geneticheskaya predispozitsionnost' k yuvenil'nomu idiopaticeskomu artritu v belorusskoy populyatsii: analiz mezhgennykh vzaimodeystviy [Genetic predisposition to juvenile idiopathic arthritis in the Belarusians: Analysis of intergenic interactions]. *Ekologicheskaya genetika*. 2019; 17 (4): 65–76 (in Russian).
14. Kitamura N., Ohkouchi S., Tazawa R. Incidence of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis estimated using Poisson distribution. *ERJ Open Res*. 2019; 5 (1): 00190–02018.
15. Ozdel S., Baglan E., Cakıcı E.K., Yazılıtas F., Yücel H., Senel S., Bulbul M. Clinical features in 305 patients with juvenile idiopathic arthritis: A single center Turkish Study. *Pediatr Int*. 2021; 63 (6): 636–642.
16. Saper V., Mellins E., Kwong B. Drug reaction and high fatality lung disease in systemic onset juvenile idiopathic arthritis (sJIA). *J. Allergy Clin. Immunol*. 2020; 145 (2): AB95.
17. Oshlyanskaya E.A., Melanchuk N.A. Osobennosti sovremennogo techeniya yuvenil'nykh artritov u detey [Current features of the juvenile arthritis progression]. *Perinatologiya i pediatriya*. 2019; 1 (77): 42–51 (in Russian).
18. Shestak V.P., Skudarnov E.V., Shorina I.A. Kliniko-laboratornaya kharakteristika yuvenil'nykh artritov u detey Altayskogo kraya [Clinical and laboratory characteristics of juvenile arthritis in Altai Territory]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2020; 65 (4): 362–363 (in Russian).
19. Makhkamova Yu.Sh., Sadikova R.R. Klinicheskie i immunologicheskie aspekty debyuta yuvenil'nogo revmatoidnogo artrita [Clinical and immunological aspects of the juvenile rheumatoid arthritis onset]. *Colloquium-Journal*. 2020; 2–4 (54): 7–9 (in Russian).
20. Alieva P.R., Mashoripova R.T. Osobennosti techeniya yuvenil'nogo revmatoidnogo artrita v regione Aral'skogo morya u detey [Features of the juvenile rheumatoid arthritis progression in the Aral Sea region]. *Avitsenna*. 2020; 59: 4–5 (in Russian).
21. Murray G.M., Vastert S.J., Ramanan A.V. Aiming high: quantifying inflammation in systemic onset juvenile idiopathic arthritis (sJIA), a multi-faceted and complex inflammatory disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2020; 59 (11): 3124–3126.
22. Mallaev Sh.Sh., Alimov A.V. Clinical course of juvenile rheumatoid arthritis and its treatment optimization. *New Day in Medicine*. 2020; 4 (32): 155–157.
23. Toropygina T.A., Smirnova G.P., Smorodina Yu.V. Sistemnyy yuvenil'nyy idiopaticeskyy artrit: osobennosti techeniya [Systemic juvenile idiopathic arthritis: Clinical features of disease]. *Byulleten' Severnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2018; 2 (41): 103–105 (in Russian).
24. Amosova E.A., Plakhotnikova S.V., Santalova G.V. Analiz struktury i techeniya yuvenil'nogo idiopaticeskogo artrita u detey samarskogo regiona [Analysis of the juvenile idiopathic arthritis structure and progression in Samara region]. *Vrach*. 2021; 32 (3): 56–60 (in Russian).
25. Ibragimova D.T. Klinicheskie osobennosti yuvenil'nogo revmatoidnogo artrita [Clinical features of juvenile rheumatoid arthritis]. *Molodoy uchenyy*. 2019; 22 (260): 221–223 (in Russian).
26. Ong M.S., Mullen M.P., Austin E.D. Learning a Comorbidity Driven Taxonomy of Pediatric Pulmonary Hypertension. *Circ Res*. 2017; 121 (4): 341–353.
27. Efimenko O.V., Knyazheva E.D., Nishanova Z.Kh. Klinicheskaya kharakteristika detey s yuvenil'nym revmatoidnym artritom [Clinical characteristics of children with juvenile rheumatoid arthritis]. *NovaInfo.Ru*. 2017; 1 (62): 351–354 (in Russian).
28. Sullivan K.D., Evans D., Pandey A. Trisomy 21 causes changes in the circulating proteome indicative of chronic autoinflammation. *Sci. Rep*. 2017; 7 (1): 14818.

29. Schulert G.S., Minoia F., Bohnsack J. Effect of Biologic Therapy on Clinical and Laboratory Features of Macrophage Activation Syndrome Associated With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018; 70 (3): 409–419.
30. Garmash O.I., Skolotenko T.S., Vitrinskaya O.E., Gordienko P.V. Osobennosti kliniko-laboratornykh pokazateley pri yuvenil'nykh idiopaticeskikh artritakh v nastoyashchee vremya [Modern clinical and laboratory parameters in juvenile idiopathic arthritis]. *Vestnik fizioterapii i kurortologii*. 2020; 26 (2): 94–95 (in Russian).
31. Sotskov A.Yu., Fedoseev D.A., Sivakova L.V. Sovremennye aspekty patogeneza yuvenil'nogo revmatoidnogo artrita [Modern aspects of the pathogenesis of juvenile rheumatoid arthritis]. *Nauchnoe obozrenie. Pedagogicheskie nauki*. 2019; 5-3: 119–121 (in Russian).
32. Eraso R., Benítez C.P., Jaramillo S., Acosta-Reyes J., Aristizabal B.H., Quevedo A. Ferritin levels in children with juvenile idiopathic arthritis of systemic onset and children with other causes of fever of unknown origin: A multicenter study of diagnostic tests. *Biomedica*. 2021; 41 (4): 787–802.
33. Schulert G.S., Yasin S., Carey B. Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis – Associated Lung Disease: Characterization and Risk Factors. *Arthritis Rheumatol*. 2019; 71 (11): 1943–1954.
34. Santalova G.V., Plakhotnikova S.V., Amosova E.A., Davydova M.A. Diagnostika i lechenie yuvenil'nogo (yunosheskogo) revmatoidnogo artrita [Diagnosis and treatment of juvenile rheumatoid arthritis]. *Meditsinskaya sestra*. 2021; 23 (2): 27–30 (in Russian).
35. Yao H., Wang Y., Wang Z., Zhao J., Deng X., Zhang Z., Zhao Y., Zhang Y., Shu Q., Jia Y., Li Z.G. The performance of the diagnostic scoring system or criteria for macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis for adult-onset Still's disease. A multicentre case-control study in China. *Clin. Exp. Rheumatol*. 2021; 132 (5): 129–134.
36. De Groot J., Vastert B., Giancane G. Interstitial lung disease in systemic juvenile idiopathic arthritis patients in the Pharmachild registry. *Pediatric Rheumatology*. 2018; 16 (52): P004.
37. Murray G.M., Vastert S.J., Ramanan A.V. Aiming high: quantifying inflammation in systemic onset juvenile idiopathic arthritis (sJIA), a multi-faceted and complex inflammatory disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2020; 59 (11): 3124–3126.
38. Huaux F., De Gussem V., Lebrun A. New interplay between interstitial and alveolar macrophages explains pulmonary alveolar proteinosis (PAP) induced by indium tin oxide particles. *Arch. Toxicol*. 2018; 92 (4): 1349–1361.
39. Schulert G.S., Minoia F., Bohnsack J. Effect of Biologic Therapy on Clinical and Laboratory Features of Macrophage Activation Syndrome Associated With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018; 70 (3): 409–419.
40. Huaux F., De Gussem V., Lebrun A. New interplay between interstitial and alveolar macrophages explains pulmonary alveolar proteinosis (PAP) induced by indium tin oxide particles. *Arch. Toxicol*. 2018; 92 (4): 1349–1361.
41. Menon N.V.B., Peethambaran G., Puthiyapurayil A.T., Nambudakath C., Arakkal R. Clinical profile and juvenile arthritis damage index in children with juvenile idiopathic arthritis: A study from a tertiary care center in south India. *Int. J. Rheum. Dis*. 2018; 21 (4): 871–879.
42. Martini A. Are there new targets for juvenile idiopathic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2019; 49 (3S): S11–S13.
43. Swart J.F., de Roock S., Prakken B.J. Understanding inflammation in juvenile idiopathic arthritis: How immune biomarkers guide clinical strategies in the systemic onset subtype. *Eur. J. Immunol*. 2016; 46 (9): 2068–2077.
44. Xu L.Y., Zhang W.M., Xia M., Cao L.F. Potential Effects of Interleukins on the Pathogenesis of Systemic Onset Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatr. Neonatol*. 2016; 57 (5): 396–401.
45. Sevost'yanov V.K., Lototskaya P.S., Babich N.V. Analiz vyzhivaemosti genno-inzhenernoy biologicheskoy terapii pri yuvenil'nom idiopaticeskom artrite [Survival analysis of genetically engineered biological therapy in juvenile idiopathic arthritis]. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2022; 101 (4): 55–63 (in Russian).
46. Chizhevskaya I., Belyaeva L. Terapiya yuvenil'nogo idiopaticeskogo artrita tosilizumabom [Tocilizumab for treating juvenile idiopathic arthritis]. *Nauka i innovatsii*. 2019; 2 (192): 76–81 (in Russian).
47. Sevost'yanov V.K., Babich N.V., Kakorina E.P., Zholobova E.S. Rezul'taty kliniko-ekonomicheskogo analiza primeneniya genno-inzhenernykh biologicheskikh preparatov v terapii yuvenil'nogo idiopatiche-

- eskogo artrita [Results of clinical and economic analysis of genetically engineered biological agents in the treatment of juvenile idiopathic arthritis]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2022; 17 (1): 53–61 (in Russian).
48. Aksenov A.V., Ivanovskaya E.A. Opyt uspehnogo primeneniya totsilizumaba u rebenka s sistemnym variantom yuvenil'nogo idiopaticeskogo artrita [Successful use of tocilizumab in a child with a systemic juvenile idiopathic arthritis]. *Doktor.Ru*. 2021; 20 (3): 70–72 (in Russian).
49. Valieva S.I., Glazyrina A.A., Kuleshov N.N. Vozmozhna li remissiya pri yuvenil'nom idiopaticeskom artrite bez primeneniya genno-inzhenernykh biologicheskikh preparatov [Is remission possible in juvenile idiopathic arthritis without the use of genetically engineered biological drugs]? *Sovremennaya revmatologiya*. 2019; 13 (3): 45–50 (in Russian).

Received 04 September 2022; accepted 19 October 2022.

#### Information about the authors

**Sizova Ol'ga Aleksandrovna**, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Pediatrics with a Course in Children's Infectious Diseases, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University. 295051, Russia, Simferopol, Lenin blvd., 5/7; e-mail: sizoa0782@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6410-7139>.

**Efremova Nataliya Vladimirovna**, student, Medical Academy named after S. I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University. 295051, Russia, Simferopol, Lenin blvd., 5/7; e-mail: natasha\_horunzhaya@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0494-9358>.

**Rumyantseva Zoya Sergeevna**, Candidate of Sciences (Medicine), Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University. 295051, Russia, Simferopol, Lenin blvd., 5/7; e-mail: zoyarum@inbox.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1711-0210>.

#### For citation

Sizova O.A., Efremova N.V., Rumyantseva Z.S. Porazhenie legkikh kak oslozhnenie yuvenil'nogo artrita s sistemnym nachalom [Lung damage as a complication of systemic juvenile arthritis]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2022; 4: 38–48. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-4-38-48 (in Russian).

УДК 616.61-002.17

DOI 10.34014/2227-1848-2022-4-49-57

## ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

Э.Р. Сакаева, А.М. Шутов, Е.В. Ефремова, И.О. Попондополо

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

*Острое повреждение почек (ОПП) нередко осложняет течение COVID-19, повышает внутрибольничную летальность.*

*Цель – изучить частоту ОПП, время его развития и возможность использования отношения азота мочевины крови к креатинину крови (АМК/Кр) как биомаркера развития острого повреждения почек при COVID-19.*

*Материалы и методы. Обследовано 329 пациентов, поступивших в стационар с COVID-19. Женщин было 157 (47,7 %), мужчин – 172 (52,3 %). Средний возраст составил  $58,0 \pm 14,3$  года, период наблюдения – 12 мес. Диагноз COVID-19 подтвержден ПЦР-тестом. У всех больных изучена частота, тяжесть и время развития ОПП, рассчитано отношение азота мочевины крови к креатинину крови (АМК/Кр, мг/дл:мг/дл).*

*Результаты. ОПП диагностировано у 70 (21,3 %) больных, из них у 12 (17,1 %) чел. повышение уровня креатинина наблюдалось во время лечения в стационаре – внутрибольничное ОПП, у 58 (82,9 %) – уже при госпитализации – внебольничное ОПП. ОПП 1-й стадии имело место у 55 (78,6 %) больных, 2-й стадии – у 11 (15,7 %), 3-й стадии – у 4 (5,7 %) больных. Внутрибольничная летальность у больных COVID-19 с ОПП составила 10 %, относительный риск смерти у больных COVID-19 при наличии ОПП – 5,3 (95 % ДИ 1,7–16,1,  $p=0,01$ ). При внебольничном ОПП АМК/Кр $>20$  в день госпитализации наблюдалось у 16 (27,6 %) чел. При внутрибольничном ОПП АМК/Кр $>20$  выявлено только у 1 (8 %) чел.*

*Выводы. У каждого четвертого госпитализированного больного с COVID-19 развивается ОПП преимущественно 1-й стадии. Острое повреждение почек повышает внутрибольничную летальность. У большинства больных ОПП развивается еще на догоспитальном этапе лечения. У 27,6 % пациентов с внебольничным ОПП АМК/Кр в день госпитализации составляет более 20, что может свидетельствовать о преренальном характере ОПП и значимости дегидратации (гиповолемии) как фактора риска развития ОПП при COVID-19.*

**Ключевые слова:** острое повреждение почек, COVID-19, отношение азота мочевины крови к креатинину крови (АМК/Кр), гиповолемия.

**Введение.** Острое повреждение почек (ОПП) нередко осложняет течение COVID-19, характеризуется неблагоприятным ближайшим и отдаленным прогнозом, повышает внутрибольничную летальность, риск развития хронической болезни почек и сердечно-сосудистых осложнений [1, 2]. При этом вопросы ранней диагностики ОПП, основанной на выявлении предикторов ее развития, недостаточно изучены [3].

Пандемия новой коронавирусной болезни 2019 (COVID-19, COronaVIrus Disease 2019), вызванной РНК-содержащим вирусом SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2), является одной из актуальных проблем современного здравоохранения ввиду возможного тяжелого течения и развития

осложнений (вирусной пневмонии, острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), полиорганной недостаточности) [4, 5].

По данным литературы, у многих госпитализированных пациентов с COVID-19 наблюдаются протеинурия, гематурия или ОПП [6]. ОПП является предиктором летальности и характеризуется неблагоприятным отдаленным прогнозом у выживших пациентов, может приводить к хронической болезни почек и повышать риск сердечно-сосудистых осложнений [7]. Приоритетными задачами для клиницистов являются прогнозирование развития ОПП, его ранняя диагностика и своевременное лечение [8]. Одним из факторов риска развития ОПП является дегидратация (гиповолемия) [9], при этом диагностика

дегидратации (гиповолемии) представляет собой непростой вопрос, предлагаемые методы недостаточно точны, трудновыполнимы, особенно в условиях пандемии COVID-19 [10–12]. Для дифференциальной диагностики прerenальной острой почечной недостаточности, т.е. обусловленной нарушениями гемодинамики, чаще всего в результате дегидратации, предлагается использовать отношение азота мочевины крови к креатинину сыворотки крови [13].

**Цель исследования.** Изучить частоту ОПП, время его развития и возможность использования отношения азота мочевины крови к креатинину сыворотки крови как возможного биомаркера развития острого повреждения почек у больных COVID-19.

**Материалы и методы.** Обследовано 329 пациентов (157 женщин, 172 мужчины, средний возраст –  $58,0 \pm 14,3$  года), поступивших в стационар ГУЗ «Центральная городская клиническая больница г. Ульяновска» с COVID-19. Диагноз COVID-19 устанавливался согласно действующим на момент госпитализации клиническим руководствам и подтверждался ПЦР-тестом. Период наблюдения составил 12 мес., первичная конечная точка – смерть от всех причин.

Острое повреждение почек диагностировалось и классифицировалось согласно Рекомендациям KDIGO (2012) [14]. Изучались частота, тяжесть и время развития ОПП у госпи-

тализированных с COVID-19 пациентов, влияние ОПП на внутрибольничную летальность. Всем пациентам проводилось стандартное лабораторное исследование, рассчитывалось отношение азота мочевины сыворотки крови к креатинину сыворотки крови (АМК/Кр) – в случае прerenального ОПП данное отношение превышает 20 [15, 16], производилось инструментальное исследование с выполнением компьютерной томографии легких.

Статистический анализ проводился с использованием программных пакетов Statistics v. 12. Характер распределения данных оценивался с помощью W-критерия Шапиро – Уилка (Shapiro – Wilk's W test). В зависимости от результата анализа данные представлены как  $M \pm SD$ , где  $M$  – среднее арифметическое,  $SD$  – стандартное отклонение (при нормальном распределении);  $Me$  – медиана,  $IQR$  – интерквартильный размах: 25 % процентиль – 75 % процентиль (при распределении, отличном от нормального). Для сравнения групп использовался t-критерий Стьюдента и U-критерий Манна – Уитни (Mann – Whitney U test). Анализ категориальных данных проводился с помощью критерия  $\chi^2$ . Проводился логистический регрессионный анализ для прогнозирования вероятности развития события. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1  
Table 1

Клиническая характеристика пациентов с COVID-19  
Clinical characteristics of COVID-19 patients

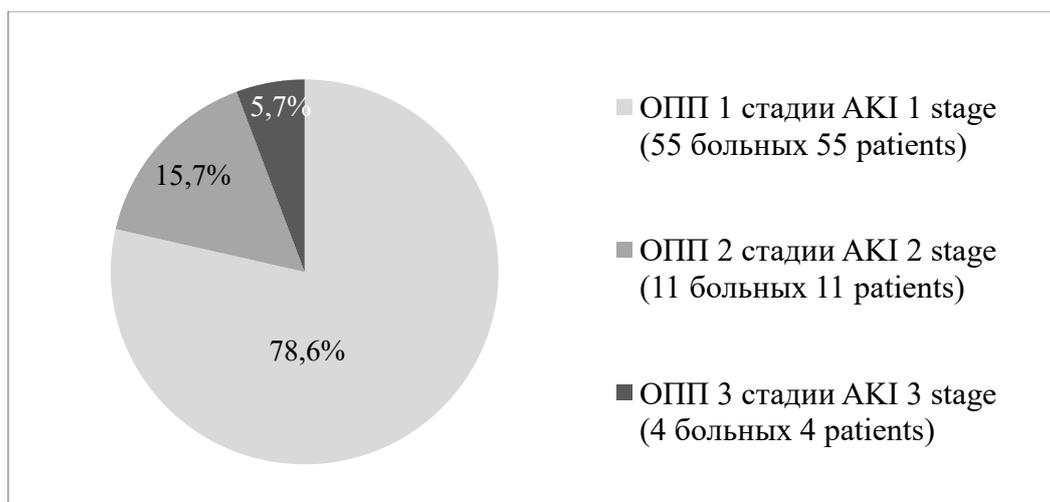
Параметр Parameter	Пациенты Patients
Женщины, n (%) Women, n (%)	157 (47,7)
Мужчины, n (%) Men, n (%)	172 (52,3)
Возраст, $M \pm SD$ , лет Age, $M \pm SD$ , years	$58,0 \pm 14,3$

Параметр Parameter	Пациенты Patients
Наличие пневмонии, n (%) Patients with pneumonia, n (%)	
двусторонняя bilateral	296 (90)
односторонняя unilateral	13 (4)
без пневмонии no pneumonia	20 (6)
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, $\mu\text{mol/l}$	102,1 $\pm$ 68,8 (IQR 80,7–116,9)
Мочевина, ммоль/л Urea, $\mu\text{mol/l}$	6,4 $\pm$ 3,59 (IQR 4,5–8,5)
Калий, ммоль/л Potassium, $\mu\text{mol/l}$	4,1 $\pm$ 0,57 (IQR 2,6–6,7)
ОПП, n (%) AKI, n (%)	70 (21,3)
Стадия ОПП, n (%) Stage of AKI, n (%)	
1	55 (78,6)
2	11 (15,7)
3	4 (5,7)
Сахарный диабет, n (%) Diabetes mellitus, n (%)	56 (17,0)
Артериальная гипертензия, n (%) Arterial hypertension, n (%)	164 (49,9)
Хроническая сердечная недостаточность, n (%) Chronic heart failure, n (%)	137 (41,6)
Ишемическая болезнь сердца, n (%) Coronary heart disease, n (%)	95 (28,9)

Двустороннюю полисегментарную вирусно-бактериальную пневмонию имели 296 (90 %) пациентов, одностороннюю полисегментарную вирусно-бактериальную пневмонию – 13 (4 %), 20 (6 %) пациентов не имели пневмонии. ОПП диагностировано у 70 (21,3 %) больных, из них у 12 (17,1 %) чел. повышение уровня креатинина сыворотки наблюдалось во время лечения в стационаре (внутрибольничное ОПП), у 58 (82,9 %) чел. – уже при госпитализации с последующим снижением (внебольничное ОПП). ОПП 1-й стадии имело место у 55 (78,6 %) пациентов, 2-й стадии – у 11 (15,7 %), 3-й стадии – у 4 (5,7 %) пациентов (рис. 1).

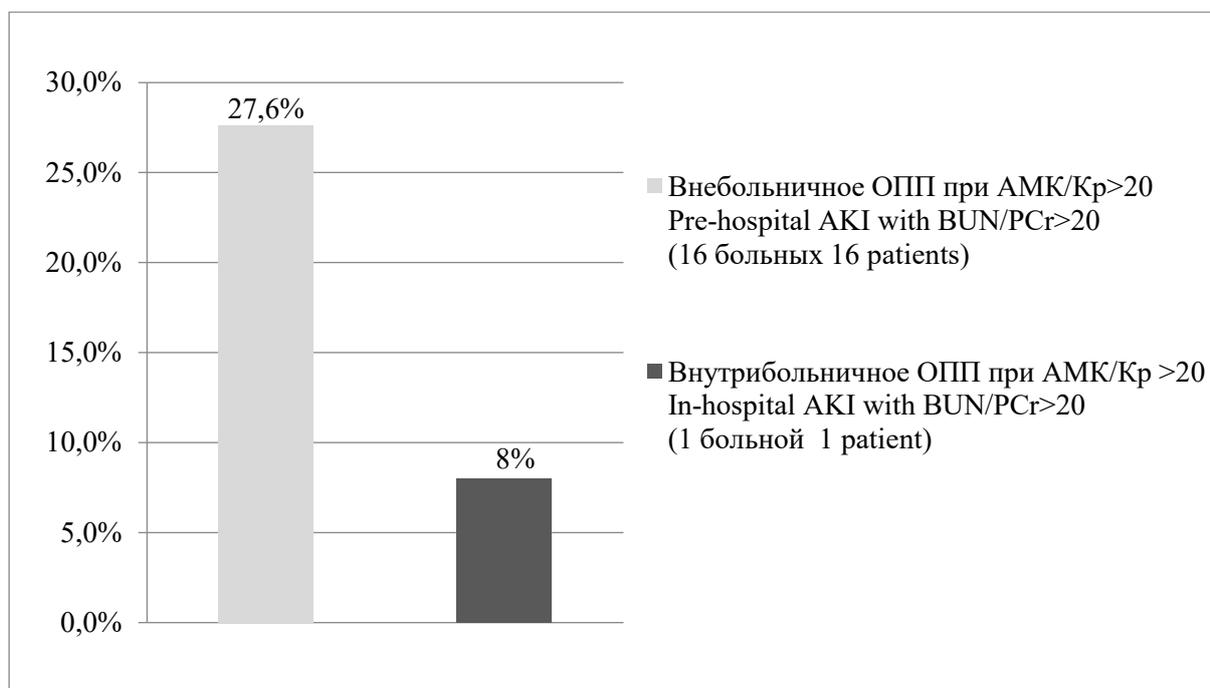
В период госпитализации умерло 19 больных (5,8 %). Внутрибольничная летальность была значительно выше у больных COVID-19 с ОПП.

В качестве предиктора развития ОПП было рассмотрено отношение азота мочевины сыворотки крови к креатинину сыворотки крови (АМК/Кр). В нашем исследовании АМК/Кр $>$ 20 при поступлении ассоциировалось с развитием ОПП ( $p=0,038$ ), при этом среди 58 больных с внебольничным ОПП АМК/Кр $>$ 20 в день госпитализации наблюдалось у 16 (27,6 %) чел., среди 12 больных с внутрибольничным ОПП АМК/Кр $>$ 20 наблюдалось только у 1 (8 %) чел. (рис. 2).



**Рис. 1.** Распределение острого повреждения почек по стадиям у больных с COVID-19

**Fig. 1.** Stages of acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19



**Рис. 2.** Распределение внебольничного и внутрибольничного ОПП среди больных с высоким значением отношения АМК/Кр

**Fig. 2.** Pre-hospital and in-hospital AKI in patients with a high BUN/PCr ratio

**Обсуждение.** По данным литературы, частота развития ОПП при COVID-19 составляет от 5 % до 60 %, с преобладанием первой стадии ОПП [17]. В нашем исследовании ОПП наблюдалось у 70 (21,3 %) больных. ОПП 1-й стадии встречалось у большинства больных – у 55 (78,6 %) чел., 2-й стадии – у 11 (15,7 %), 3 стадии – у 4 (5,7 %) пациентов.

Острое повреждение почек значительно повышает внутрибольничную летальность [18]. В нашем исследовании у больных COVID-19 с ОПП относительный риск внутрибольничной летальности при сравнении с больными без ОПП составил 5,3 (95 % ДИ 1,7–16,1;  $p=0,01$ ).

Традиционно ОПП делят на ренальное, преренальное и постренальное [15].

По данным литературы, частота внебольничного ОПП при COVID-19 варьирует от 19 % до 50 % и более [19], что, вероятно, может быть объяснено разным контингентом пациентов. В нашем исследовании внебольничное ОПП встречалось чаще – у 82,9 % больных. Показано, что у пациентов с COVID-19 и повышенным уровнем креатинина при поступлении введение альбумина приводило к снижению уровню креатинина сыворотки крови, что может свидетельствовать о преренальном ОПП [20].

Для диагностики преренального ОПП используют отношение азота мочевины сыворотки крови к креатинину сыворотки крови, объясняя это рядом факторов, по-разному влияющих на уровни мочевины и креатинина крови [15]. В нашем исследовании АМК/Кр > 20 при поступлении в стационар чаще наблюдалось при внебольничном ОПП, что указывает на существенный вклад преренального механизма развития ОПП.

Причинами преренального ОПП могут быть гиповолемия вследствие дегидратации за счет увеличения потерь жидкости (лихорадка, диарея) или недостаточного ее потребления (потеря аппетита) [21], снижение сердечного выброса, системная вазодилатация (в частности, при системном воспалительном ответе) [22]. Ряд исследований свидетель-

ствует о частом развитии гиповолемии и сложностях ее диагностики при COVID-19 [23, 24]. Как по нашим данным, так и по данным литературы, у большинства больных ОПП развивается еще на догоспитальном этапе лечения, что диктует необходимость профилактики его развития с первых дней инфекции.

Показано, что мужской пол, возраст, курение, ожирение, артериальная гипертензия, другая сердечно-сосудистая патология, сахарный диабет, онкологические заболевания, хроническая болезнь почек, механическая вентиляция и использование вазопрессоров являются независимыми факторами риска развития ОПП у взрослых больных COVID-19 [25].

**Заключение.** Почти у четверти госпитализированных больных COVID-19 развивается ОПП преимущественно 1-й стадии. Острое повреждение почек значительно повышает внутрибольничную летальность, при этом у большинства пациентов ОПП развивается еще на догоспитальном этапе лечения. В день госпитализации у четверти больных с догоспитальной ОПП отношение азота мочевины крови к креатинину составляло более 20, что может свидетельствовать о преренальном характере ОПП и значимости дегидратации (гиповолемии) как фактора риска ее развития. Профилактика ОПП должна начинаться на догоспитальном этапе и включать оценку и коррекцию гидратации.

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

### Литература

1. Chan L., Coca S.G. Acute Kidney Injury in the Time of COVID-19. *Kidney* 360. 2020; 1 (7): 588–590. DOI: 10.34067/KID.0003722020.
2. Chawla L.S., Eggers P.W., Star R.A., Kimmel P.L. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *N Engl J Med*. 2014; 371 (1): 58–66. DOI: 10.1056/NEJMr1214243. PMID: 24988558.
3. Srisawat N., Hoste E.E., Kellum J.A. Modern classification of acute kidney injury. *Blood Purif*. 2010; 29 (3): 300–307.
4. Алексеева Е.И., Тепаев Р.Ф., Шилькром И.Ю., Дворяковская Т.М., Сурков А.Г., Круулин И.А. COVID-19-индуцированный «цитокиновый шторм» – особая форма синдрома активации макрофагов. *Вестник РАМН*. 2021; 76 (1): 51–66. DOI: <https://doi.org/10.15690/vramn1410>.
5. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 14. URL: [https://xn--80acesfpebagmfblc0a.xn--p1ai/ai/doc/1213/attach/vmr\\_COVID-19\\_V14\\_27-12-2021.pdf](https://xn--80acesfpebagmfblc0a.xn--p1ai/ai/doc/1213/attach/vmr_COVID-19_V14_27-12-2021.pdf) (дата обращения: 27.12.2021).
6. Mohamed M.M.B., Velez J.C.Q. Proteinuria in COVID-19. *Clin Kidney J*. 2021; 14 (Suppl. 1): i40–i47. DOI: 10.1093/cjkj/sfab036.

7. *Qureshi A.I., Baskett W.I., Huang W.* Acute Ischemic Stroke and COVID-19: An Analysis of 27 676 Patients. *Stroke*. 2021; 52 (3): 905–912. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.031786.
8. *Rahman M., Shad F., Smith M.C.* Acute kidney injury: a guide to diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2012; 86 (7): 631–639.
9. *Lameire N., Van Massenhove J., Van Biesen W.* What is the difference between prerenal and renal acute kidney injury? *Acta Clin Belg*. 2012; 67 (5): 309–314. DOI: 10.2143/ACB.67.5.2062681.
10. *Maioli M., Toso A., Leoncini M., Musilli N.* Pre-procedural bioimpedance vectorial analysis of fluid status and prediction of contrast-induced acute kidney injury. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63: 1387–1394.
11. *Mehta R.L.* International Society of Nephrology's Oby25 initiative for acute kidney injury (zero preventable deaths by 2025): a human rights case for nephrology. *The Lancet*. 2015; 385: 2616–2643.
12. *Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш., Каюков И.Г.* Острое повреждение почек. Москва: МИА; 2015.
13. *Manoeuvrier G., Bach-Ngohou K., Batard E., Masson D., Trewick D.* Diagnostic performance of serum blood urea nitrogen to creatinine ratio for distinguishing prerenal from intrinsic acute kidney injury in the emergency department. *BMC Nephrol*. 2017; 18 (1): 173. DOI: 10.1186/s12882-017-0591-9.
14. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury / Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. *Kidney inter*. 2012; 2: 1–138.
15. Клинические рекомендации. Острое повреждение почек, 2020. URL: [https://www.rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/AKI\\_final.pdf](https://www.rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/AKI_final.pdf) (дата обращения: 16.04.2022).
16. *Bellomo R., Goldsmith D.* The meaning of the blood urea nitrogen/creatinine ratio in acute kidney injury. *Clin Kidney J*. 2012; 5 (2): 187–191. DOI: 10.1093/ckj/sfs013.
17. *Gabarre P.* Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med*. 2020; 46 (7): 1339–1348.
18. *Hoste E.A.J., Kellum J.A., Selby N.M.* Global epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. 2018; 14 (10): 607–625. DOI: 10.1038/s41581-018-0052-0.
19. *Armando J.M.-R., Rigoberto D.Á., Méndez-Pérez R.A.* Community- and Hospital-Acquired Acute Kidney Injury in COVID-19: Different Phenotypes and Dismal Prognosis. *Blood Purif*. 2021; 50 (6): 931–941. DOI: 10.1159/000513948.
20. *Violi F., Cangemi R., Romiti G.F., Ceccarelli G.* Is Albumin Predictor of Mortality in COVID-19? *Antioxid Redox Signal*. 2021; 35 (2): 139–142. DOI: 10.1089/ars.2020.8142.
21. *Tarragón B., Valdenebro M., Serrano M.L.* Acute kidney failure in patients admitted due to COVID-19. *Nefrologia (Engl Ed)*. 2021; 41 (1): 34–40. DOI: 10.1016/j.nefro.2020.08.005.
22. *Pelayo J., Bryan Lo K., Bhargav R.* Clinical Characteristics and Outcomes of Community- and Hospital-Acquired Acute Kidney Injury with COVID-19 in a US Inner City Hospital System. *Cardiorenal Med*. 2020; 10 (4): 223–231. DOI: 10.1159/000509182.
23. *Maioli M., Toso A., Leoncini M., Musilli N.* Pre-procedural bioimpedance vectorial analysis of fluid status and prediction of contrast-induced acute kidney injury. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63: 1387–1394.
24. *Tzoulis P., Waung J.A., Bagkeris E., Hussein Z.* Dysnatremia is a Predictor for Morbidity and Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021; 106 (6): 1637–1648. DOI: 10.1210/clinem/dgab107.
25. *Lin L., Wang X., Ren J., Sun Y., Yu R., Li K., Zheng L., Yang J.* Risk factors and prognosis for COVID-19-induced acute kidney injury: a meta-analysis. *BMJ Open*. 2020; 10 (11): e042573. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-042573.

Поступила в редакцию 15.07.2022; принята 03.10.2022.

#### Авторский коллектив

**Сакаева Эльвира Раисовна** – ассистент кафедры терапии и профессиональных болезней, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: basyrova\_e\_r@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1646-3213>.

**Шутов Александр Михайлович** – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии и профессиональных болезней, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: amshu@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1213-8600>.

**Ефремова Елена Владимировна** – доктор медицинских наук, доцент кафедры терапии и профессиональных болезней, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: lena\_1953@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7579-4824>.

**Попондополо Ирина Олеговна** – студентка, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: Midlenko.Irina@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2743-3394>.

### Образец цитирования

Сакаева Э.Р., Шутов А.М., Ефремова Е.В., Попондополо И.О. Острое повреждение почек у пациентов с COVID-19. Ульяновский медико-биологический журнал. 2022; 4: 49–57. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-4-49-57.

## ACUTE KIDNEY INJURY IN COVID-19 PATIENTS

E.R. Sakaeva, A.M. Shutov, E.V. Efremova, I.O. Popondopolo

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

*Acute kidney injury (AKI) often complicates the progression of COVID-19 and increases in-hospital mortality.*

*The aim of the study is to analyze AKI frequency, the time of its development and the possibility of using the ratio blood urea nitrogen/blood creatinine (BUN/Cr) as a biomarker for AKI progression in COVID-19 patients.*

*Materials and methods. The authors examined 329 patients hospitalized with COVID-19 (157 women (47.7 %) and 172 men (52.3 %), mean age 58.0±14.3 years). The follow-up period was 12 months. COVID-19 was confirmed by a PCR test. AKI frequency, severity and time of development were studied in all patients. Moreover, the authors calculated the ratio blood urea nitrogen/blood creatinine (BUN/Cr, mg/dl:mg/dl).*

*Results. AKI was diagnosed in 70 patients (21.3 %), including 12 patients (17.1 %) with an increase in creatinine level after hospitalization (in-hospital AKI) and 58 patients (82.9 %) with a high creatinine level (pre-hospital AKI). AKI stage 1 was observed in 55 patients (78.6 %), stage 2 – in 11 patients (15.7 %), stage 3 – in 4 patients (5.7 %). In-hospital mortality in COVID-19 patients with AKI was 10 %, the relative mortality risk in COVID-19 patients with AKI was 5.3 (95 %, CI 1.7–16.1; p=0.01). In patients hospitalized with AKI, AUB/Cr>20 was observed on hospitalization in 16 patients (27.6 %). In patients with in-hospital AKI, AUB/Cr>20 was detected only in 1 person (8 %).*

*Conclusion. One in four patients hospitalized with COVID-19 develop AKI, predominantly stage 1. AKI increases in-hospital mortality. In most patients, AKI develops before hospitalization. In 27.6 % of patients with pre-hospital AKI, AUB/Cr>20 on hospitalization, which indicates the prerenal nature of AKI and the importance of dehydration (hypovolemia) as a risk factor for AKI progression in COVID-19 patients.*

**Key words:** acute kidney injury, COVID-19, blood urea nitrogen/blood creatinine ratio (BUN/Cr), hypovolemia.

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

### References

1. Chan L., Coca S.G. Acute Kidney Injury in the Time of COVID-19. *Kidney 360*. 2020; 1 (7): 588–590. DOI: 10.34067/KID.0003722020.
2. Chawla L.S., Eggers P.W., Star R.A., Kimmel P.L. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *N Engl J Med*. 2014; 371 (1): 58–66. DOI: 10.1056/NEJMra1214243. PMID: 24988558.
3. Srisawat N., Hoste E.E., Kellum J.A. Modern classification of acute kidney injury. *Blood Purif*. 2010; 29 (3): 300–307.
4. Alekseeva E.I., Tepaev R.F., Shil'krot I.Yu., Dvoryakovskaya T.M., Surkov A.G., Kriulin I.A. COVID-19-indutsirovannyy «tsitokinovyy shtorm» – osobaya forma sindroma aktivatsii makrofagov [COVID-19-induced “cytokine storm” as a special form of macrophage activation syndrome]. *Vestnik RAMN*. 2021; 76 (1): 51–66. DOI: <https://doi.org/10.15690/vramn1410> (in Russian).

5. *Vremennye metodicheskie rekomendatsii «Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19)»* [Interim guidelines “Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19)”]. Versiya 14. Available at: [https://xn--80aesfpebagmfb1c0a.xn--p1ai/ai/doc/1213/attach/vmr\\_COVID-19\\_V14\\_27-12-2021.pdf](https://xn--80aesfpebagmfb1c0a.xn--p1ai/ai/doc/1213/attach/vmr_COVID-19_V14_27-12-2021.pdf) (accessed: December 27, 2021) (in Russian).
6. Mohamed M.M.B., Velez J.C.Q. Proteinuria in COVID-19. *Clin Kidney J.* 2021; 14 (Suppl. 1): i40–i47. DOI: 10.1093/ckj/sfab036.
7. Qureshi A.I., Baskett W.I., Huang W. Acute Ischemic Stroke and COVID-19: An Analysis of 27 676 Patients. *Stroke.* 2021; 52 (3): 905–912. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.031786.
8. Rahman M., Shad F., Smith M.C. Acute kidney injury: a guide to diagnosis and management. *Am Fam Physician.* 2012; 86 (7): 631–639.
9. Lameire N., Van Massenhove J., Van Biesen W. What is the difference between prerenal and renal acute kidney injury? *Acta Clin Belg.* 2012; 67 (5): 309–314. DOI: 10.2143/ACB.67.5.2062681.
10. Maioli M., Toso A., Leoncini M., Musilli N. Pre-procedural bioimpedance vectorial analysis of fluid status and prediction of contrast-induced acute kidney injury. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63: 1387–1394.
11. Mehta R.L. International Society of Nephrology's 0by25 initiative for acute kidney injury (zero preventable deaths by 2025): a human rights case for nephrology. *The Lancet.* 2015; 385: 2616–2643.
12. Smirnov A.V., Dobronravov V.A., Rumyantsev A.Sh., Kayukov I.G. *Ostroie povrezhdenie pochek* [Acute kidney injury]. Moscow: MIA; 2015 (in Russian).
13. Manoeuvrier G., Bach-Ngohou K., Batard E., Masson D., Trewick D. Diagnostic performance of serum blood urea nitrogen to creatinine ratio for distinguishing prerenal from intrinsic acute kidney injury in the emergency department. *BMC Nephrol.* 2017; 18 (1): 173. DOI: 10.1186/s12882-017-0591-9.
14. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury / Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. *Kidney inter.* 2012; 2: 1–138.
15. *Klinicheskie rekomendatsii. Ostroe povrezhdenie pochek, 2020* [Clinical guidelines. Acute kidney injury, 2020]. Available at: [https://www.rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/AKI\\_final.pdf](https://www.rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/AKI_final.pdf) (accessed: April 16, 2022) (in Russian).
16. Bellomo R., Goldsmith D. The meaning of the blood urea nitrogen/creatinine ratio in acute kidney injury. *Clin Kidney J.* 2012; 5 (2): 187–191. DOI: 10.1093/ckj/sfs013.
17. Gabarre P. Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med.* 2020; 46 (7): 1339–1348.
18. Hoste E.A.J., Kellum J.A., Selby N.M. Global epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol.* 2018; 14 (10): 607–625. DOI: 10.1038/s41581-018-0052-0.
19. Armando J.M.-R., Rigoberto D.Á., Méndez-Pérez R.A. Community- and Hospital-Acquired Acute Kidney Injury in COVID-19: Different Phenotypes and Dismal Prognosis. *Blood Purif.* 2021; 50 (6): 931–941. DOI: 10.1159/000513948.
20. Violi F., Cangemi R., Romiti G.F., Ceccarelli G. Is Albumin Predictor of Mortality in COVID-19? *Antioxid Redox Signal.* 2021; 35 (2): 139–142. DOI: 10.1089/ars.2020.8142.
21. Tarragón B., Valdenebro M., Serrano M.L. Acute kidney failure in patients admitted due to COVID-19. *Nefrologia (Engl Ed).* 2021; 41 (1): 34–40. DOI: 10.1016/j.nefro.2020.08.005.
22. Pelayo J., Bryan Lo K., Bhargav R. Clinical Characteristics and Outcomes of Community- and Hospital-Acquired Acute Kidney Injury with COVID-19 in a US Inner City Hospital System. *Cardiorenal Med.* 2020; 10 (4): 223–231. DOI: 10.1159/000509182.
23. Maioli M., Toso A., Leoncini M., Musilli N. Pre-procedural bioimpedance vectorial analysis of fluid status and prediction of contrast-induced acute kidney injury. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63: 1387–1394.
24. Tzoulis P., Waung J.A., Bagkeris E., Hussein Z. Dysnatremia is a Predictor for Morbidity and Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021; 106 (6): 1637–1648. DOI: 10.1210/clinem/dgab107.
25. Lin L., Wang X., Ren J., Sun Y., Yu R., Li K., Zheng L., Yang J. Risk factors and prognosis for COVID-19-induced acute kidney injury: a meta-analysis. *BMJ Open.* 2020; 10 (11): e042573. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-042573.

Received 15 July 2022; accepted 03 October 2022.

### Information about the authors

**Sakaeva El'vira Raisovna**, Teaching Assistant, Chair of Therapy and Occupational Diseases, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: basyrova\_e\_r@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1646-3213>.

**Shutov Aleksandr Mikhaylovich**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Therapy and Occupational Diseases, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: amshu@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1213-8600>.

**Efremova Elena Vladimirovna**, Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Therapy and Occupational Diseases, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: lena\_1953@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7579-4824>.

**Popondopolo Irina Olegovna**, Student, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: Midlenko.Irina@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2743-3394>.

### For citation

Sakaeva E.R., Shutov A.M., Efremova E.V., Popondopolo I.O. Ostroe povrezhdenie pochk u patsientov s SOVID-19 [Acute kidney injury in COVID-19 patients]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2022; 4: 49–57. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-4-49-57 (in Russian).

УДК 616-085:611.611:616.381-002  
DOI 10.34014/2227-1848-2022-4-58-65

## НЕФРОПРОТЕКТОРНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ОСТРОМ ПЕРИТОНИТЕ

В.Е. Рязанцев, А.П. Власов, Н.Ю. Степанов, Т.И. Власова,  
И.В. Машнин, З.А. Дуваяров

ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет  
им. Н.П. Огарева», г. Саранск, Россия

*Повышение эффективности лечения перитонита остается актуальным вопросом современной абдоминальной ургентной хирургии. Разработаны результативные хирургические технологии. Однако консервативная терапия в раннем послеоперационном периоде является объектом для совершенствования, в т.ч. на основе целенаправленного протекторного органного влияния.*

*Цель исследования – определить нефропротекторную эффективность комплексной терапии с ремаксолом при остром перитоните.*

*Материалы и методы. Проведено клиничко-лабораторное исследование 46 пациентов с острым перитонитом. Были выделены две группы: 1-я группа (сравнения, n=26) получала стандартизированное лечение, 2-я группа (основная, n=20) – терапию с ремаксолом. Методы исследования, кроме рутинных, включали оценку показателей функционального состояния почек, эндотоксикоза, оксидативного стресса.*

*Результаты. Выявлено, что при остром перитоните регистрируются существенные отклонения в функциональном состоянии почек, выраженные явлениями эндогенной интоксикации, оксидативного стресса. Наибольшая степень дисбаланса диагностируется в первые сутки раннего послеоперационного периода. Включение ремаксолола в комплексную терапию больных острым перитонитом приводит к значительному улучшению функционального состояния почек, что существенно оптимизирует течение раннего послеоперационного периода, в т.ч. снижает выраженность эндогенной интоксикации. Положительное воздействие препарата обусловлено его способностью корригировать явления оксидативного стресса – универсального патогенетического триггера поражения различных органов и систем, в т.ч. и почек.*

*Выводы. Ремаксолол оказывает нефропротекторное воздействие и его применение улучшает течение раннего послеоперационного периода.*

**Ключевые слова:** перитонит, почки, ремаксолол, эндотоксикоз, оксидативный стресс.

**Введение.** Острый перитонит до сих пор остается в центре внимания современной хирургии. Причиной этого является сохраняющаяся высокая летальность, особенно при тяжелых формах болезни. Немаловажную роль играет и высокая вероятность развития осложнений в раннем послеоперационном периоде, что не только затягивает пребывание больных в стационаре, но и может обуславливать развитие другой патологии [1–4].

Все вышесказанное определяет необходимость продолжения поиска методов повышения эффективности пред- и послеоперационного лечения пациентов с острым перитонитом. Для оптимизации течения раннего послеоперационного периода при остром перитоните, особенно у пациентов, перенесших травматические открытые хирургические вмеша-

тельства, необходимо понимание причин, приводящих к утяжелению состояния больных. Эти сведения могут явиться основой для разработки лечебных схем, позволяющих минимизировать последствия открытых хирургических вмешательств [5–8].

Наиболее опасным осложнением остроого перитонита является дисфункция естественных органов детоксикации, в первую очередь печени и почек, которая может приводить к аккумулярованию явлений эндотоксикоза [9, 10].

**Цель исследования.** Определить нефропротекторную эффективность комплексной терапии с ремаксолом при остром перитоните.

**Материалы и методы.** Было проведено клиничко-лабораторное исследование 46 пациентов с острым перитонитом.

Первая группа (сравнения) включала 26 больных острым распространенным перитонитом. Возраст пациентов составлял  $32,4 \pm 4,9$  года. Мужчин было 17 (68,4 %), женщин – 9 (31,6 %). Причинами развития острого перитонита были острый деструктивный аппендицит – у 12 (63,2 %) чел., прободная язва двенадцатиперстной кишки или желудка – у 4 (26,3 %), острая кишечная непроходимость – у 7 (10,5 %), травмы живота – у 3 (11,5 %) больных.

Критериями включения в исследование явились наличие острого диффузного или распространенного гнойного или гнойно-фибринозного перитонита, диагностированного интраоперационно, возраст от 20 до 55 лет, отсутствие тяжелой общесоматической патологии.

В большинстве случаев (20 чел.) пациентам выполнялась срединная лапаротомия, реже (6 чел.) использовался оперативный доступ Волковича – Дьяконова. Объем оперативного вмешательства включал устранение источника перитонита (аппендэктомия, ушивание прободной язвы, ушивание перфоративного отверстия или резекция тонкой кишки, адгезиолизис), санацию и дренирование брюшной полости.

Вторая группа (основная) включала 20 больных острым распространенным перитонитом. Возраст пациентов составлял  $35,6 \pm 5,1$  года. Мужчин было 14 (68,4 %), женщин – 6 (31,6 %). Причинами острого перитонита явились острый деструктивный аппендицит – у 11 (63,2 %) чел., прободная язва двенадцатиперстной кишки или желудка – у 5 (26,3 %), острая кишечная непроходимость – у 2 (10,5 %), травмы живота – у 2 (10,0 %) пациентов.

Всем пациентам проведено стандартное послеоперационное медикаментозное лечение, в состав которого входили антибактериальный, детоксикационный, спазмолитический, десенсибилизирующий, обезболивающий, инфузионный и другие компоненты. Больным второй группы в терапию включали инфузии ремаксолана (800,0 мл в течение 3 сут, далее 400,0 мл на протяжении 2 сут). Объем общих инфузий у пациентов этой группы не увеличивали.

Выраженность эндогенной интоксикации оценивалась по концентрации гидрофильных токсических продуктов (молекул средней

массы (МСМ), креатинина); функциональный статус почек – по скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по клиренсу экзогенных веществ и эндогенного креатинина; оксидативный стресс – по содержанию молекулярных продуктов: диеновых конъюгатов (ДК), малонового диальдегида (МДА); послеоперационные осложнения – согласно классификации Clavien – Dindo.

Контрольные точки исследования – 1, 3, 5-е сут.

Статистический анализ проводили с помощью Microsoft Excel, Word (2013) и Statistica 12.0. Результаты представлены в виде среднего и отклонения от среднего. Уровень значимости был установлен как  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** При остром перитоните высока вероятность полиорганных поражений, что может привести к развитию осложнений и гибели больных. Нами установлены существенные нарушения функционального состояния почек, что выражалось в значительном увеличении уровня токсинов в крови, снижении почечной фильтрации.

При исследовании функционального состояния почек у пациентов обеих групп зафиксировано уменьшение скорости клубочковой фильтрации как по клиренсу экзогенных веществ, так и по клиренсу эндогенного креатинина. При поступлении пациентов в клинику значения этих показателей были ниже референсных на 28,4 % и 36,8 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. В раннем послеоперационном периоде отмечены более значимые отклонения.

В первой группе через сутки после хирургического вмешательства уменьшение СКФ как по клиренсу экзогенных веществ, так и по клиренсу эндогенного креатинина составило 58,6 % и 68,1 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. В последующие этапы периода наблюдения отмечено сохранение изменений функционального статуса почек с тенденцией к восстановлению. Через 3 сут снижение составило 53,2 % и 64,1 % ( $p < 0,05$ ), через 5 сут – 48,1 % и 55,9 % ( $p < 0,05$ ) соответственно.

У больных острым перитонитом выраженность синдрома эндогенной интоксикации была значимой. Так, уровень МСМ при  $\lambda = 280$  нм был высоким на всех сроках наблюдения с пиком прироста в первые сутки после операции.

До операции показатель был выше нормы на 94,8 % ( $p<0,05$ ), в первые сутки – на 125,9 % ( $p<0,05$ ), на третьи – на 92,2 % ( $p<0,05$ ), на пятые – на 54,0 % ( $p<0,05$ ).

Аналогичные изменения зарегистрированы для уровня МСМ при  $\lambda=254$  нм. Он был выше нормы на 116,4, 157,5, 100,7 и 65,7 % ( $p<0,05$ ) соответственно.

Оказалось, что включение ремаксолола в лечение острого перитонита приводило к заметному восстановлению функционального состояния почек. Через сутки после хирургического вмешательства у пациентов обеих групп сохранялось сниженное значение скорости клубочковой фильтрации. Однако через 3 сут функциональный статус почек, оцененный по клиренсу экзогенных веществ и по клиренсу эндогенного креатинина, во 2-й группе был выше, чем в 1-й группе, на 15,8 % и 22,5 % ( $p<0,05$ ) соответственно. Через 5 сут эффект

комплексной терапии с ремаксололом сохранялся. Исследованные показатели функционального состояния почек были выше, чем в группе сравнения, на 21,1 % и 19,6 % ( $p<0,05$ ) соответственно.

О функциональном восстановлении почек на фоне комплексной терапии с ремаксололом свидетельствовало и уменьшение выраженности синдрома эндогенной интоксикации.

Уровень МСМ при  $\lambda=280$  нм во 2-й группе пациентов через сутки был ниже, чем в группе сравнения, на 10,1 % ( $p<0,05$ ), через 3 сут – на 24,5 % ( $p<0,05$ ), а через 5 сут – на 19,8 % ( $p<0,05$ ).

Во многом аналогичная динамика отмечена и в отношении МСМ при  $\lambda=254$  нм. Через сутки их уровень был ниже, чем в группе сравнения, на 7,5 % ( $p<0,05$ ), через 3 сут – на 15,8 % ( $p<0,05$ ), а через 5 сут – на 29,3% ( $p<0,05$ ) (табл. 1).

Таблица 1

Table 1

### Содержание продуктов эндотоксикоза гидрофильной природы при остром перитоните

#### Content of hydrophilic endotoxemia products in acute peritonitis

Показатель Parameter	Норма Norm	Группа (Group)	Срок наблюдения, сут Observation period, day			
			До хирургического вмешательства Before surgery	1-е	3-и	5-е
МСМ ( $\lambda=280$ нм), усл. ед. ( $\times 10^{-3}$ ) ММ ( $\lambda=280$ нм), RU ( $\times 10^{-3}$ )	355,5 $\pm$ 12,0	I	692,6 $\pm$ 21,4	803,1 $\pm$ 19,6	683,3 $\pm$ 20,3	547,6 $\pm$ 19,3
		II	683,2 $\pm$ 25,9 (+92,2 %) (-1,4 %)	721,6 $\pm$ 22,5 (+103,0 %) (-10,1 %)	516,0 $\pm$ 23,9 (+45,1 %) (-24,5 %)	439,2 $\pm$ 21,8 (+23,5 %) (-19,8 %)
			рн<0,05 рк>0,05	рн<0,05 рк<0,05	рн<0,05 рк<0,05	рн<0,05 рк<0,05
МСМ ( $\lambda=254$ нм), усл. ед. ( $\times 10^{-3}$ ) ММ ( $\lambda=254$ нм), RU ( $\times 10^{-3}$ )	294,8 $\pm$ 15,4	I	637,9 $\pm$ 18,6	759,1 $\pm$ 14,9	591,8 $\pm$ 15,5	488,4 $\pm$ 16,1
		II	649,7 $\pm$ 22,5 (+120,4 %) (+1,8 %)	701,8 $\pm$ 21,2 (+138,1 %) (-7,5 %)	498,0 $\pm$ 19,3 (+68,9 %) (-15,8 %)	345,1 $\pm$ 14,8 (+17,1 %) (-29,3 %)
			рн<0,05 рк>0,05	рн<0,05 рк<0,05	рн<0,05 рк<0,05	рн<0,05 рк<0,05

**Примечание.** Здесь и далее: в верхних скобках указана разница значений по сравнению с нормой, в нижних скобках – по сравнению с первой группой; рн – достоверность различий по сравнению с нормой; рк – достоверность различий по сравнению с первой группой.

**Note.** Hereinafter: the upper brackets indicate the difference in values compared with the norm, the lower brackets – the difference in values compared with Group 1; рн – the difference is significant compared with the norm; рк – the difference is significant compared with Group 1; ММ – middle molecules.

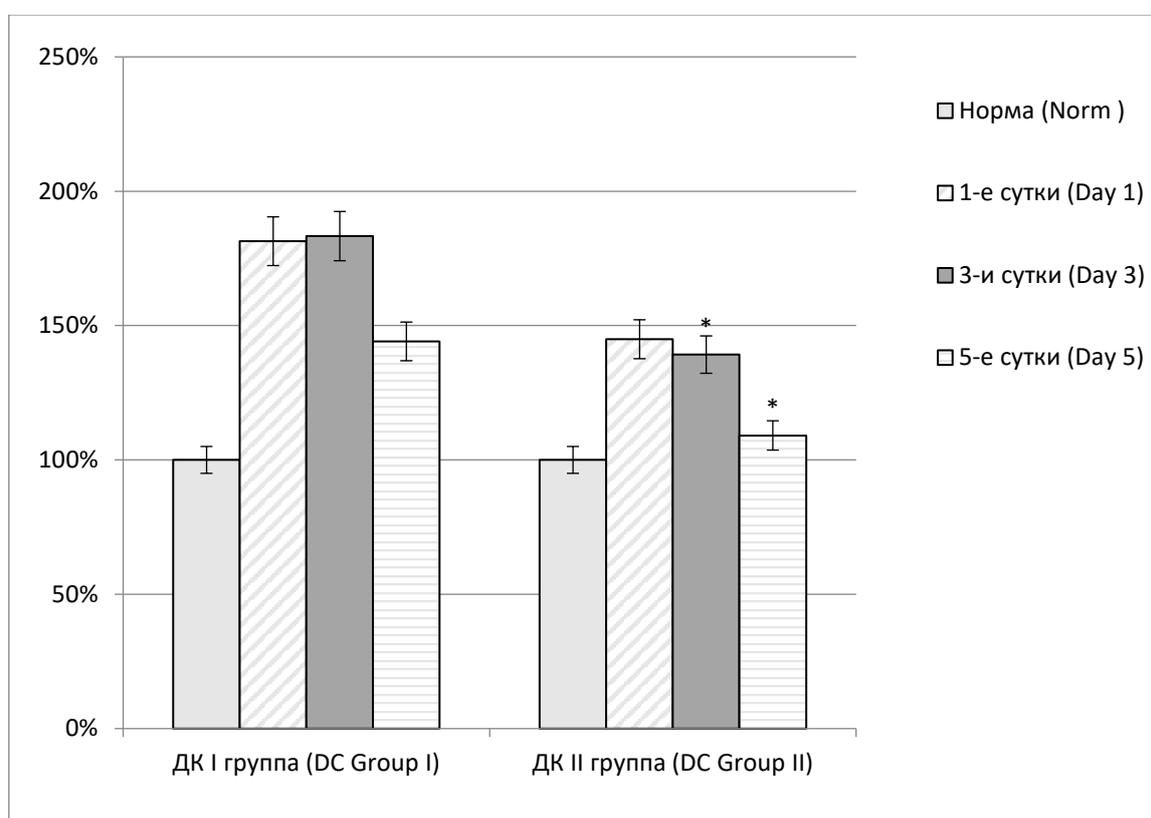
Задачей исследования явилось изучение одного из механизмов поражения почек при остром перитоните. Им является мембраноде-стабилизирующий процесс. Поэтому в работе было исследовано перекисное окисление мембранных липидов, которое является важнейшим триггерным агентом поражения фосфолипидного бислоя мембран клеток почек.

Клинико-лабораторные исследования показали высокую эффективность комплексной терапии с ремаксолом в коррекции явлений оксидативного стресса у больных острым перитонитом.

Было установлено, что уровень диеновых конъюгатов во 2-й группе на фоне комп-

лексной терапии сохранялся на достаточно высоком уровне. До операции он превышал норму на 61,2 % ( $p < 0,05$ ), через сутки он был выше нормы на 44,9 % ( $p < 0,05$ ), через 3 сут – на 39,2 % ( $p < 0,05$ ), через 5 сут – на 9,1% ( $p < 0,05$ ).

При сравнении же результатов 1-й и 2-й групп выявлено, что до хирургического лечения и спустя сутки терапии достоверных различий между уровнями ДК в группах не было. Через 3 сут уровень ДК в основной группе был ниже, чем в группе сравнения, на 24,1 % ( $p < 0,05$ ), а через 5 сут – на 24,3 % ( $p < 0,05$ ) (рис. 1).



**Рис. 1.** Динамика содержания диеновых конъюгатов при остром перитоните на фоне комплексной терапии с ремаксолом

**Fig. 1.** Dynamics of diene conjugates in acute peritonitis on complex treatment with remaxol (DC – diene conjugates)

Аналогичные изменения отмечены и в отношении малонового диальдегида. До операции и через сутки после нее показатели МДА в группах достоверно не отличались. Через

3 сут уровень МДА в основной группе был ниже, чем в группе сравнения, на 23,0 % ( $p < 0,05$ ), а через 5 сут – на 28,3 % ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

Таблица 2

Table 2

**Активность процесса перекисного окисления мембранных липидов  
при остром перитоните на фоне комплексной терапии с ремаксолом**

**Membrane lipid peroxidation activity in acute peritonitis on complex treatment with remaxol**

Показатель Parameter	Норма Norm	Группа (Group)	Срок наблюдения, сут Observation period, day			
			До хирургического вмешательства Before surgery	1-е	3-и	5-е
ДК, усл. ед./мг липидов DC, RU/mg of lipids	0,263±0,019	I	0,402±0,041	0,477±0,039	0,482±0,044	0,379±0,036
		II	0,424±0,039 (+61,2 %) (+5,5 %)	0,381±0,042 (+44,9 %) (-20,1 %)	0,366±0,037 (+39,2 %) (-24,1 %)	0,287±0,025 (+9,1 %) (-24,3 %)
			pH<0,05 pK>0,05	pH<0,05 pK>0,05	pH<0,05 pK<0,05	pH>0,05 pK<0,05
МДА, нмоль/г белка MDA, nmol/g of protein	2,26±0,17	I	3,98±0,28	4,42±0,31	4,17±0,39	3,75±0,41
		II	3,87±0,32 (+71,2 %) (-2,8 %)	3,98±0,42 (+76,1 %) (-10,0 %)	3,21±0,35 (+42,0 %) (-23,0 %)	2,69±0,23 (+19,0 %) (-28,3 %)
			pH<0,05 pK>0,05	pH<0,05 pK>0,05	pH<0,05 pK<0,05	pH>0,05 pK<0,05

**Note.** DC – diene conjugates, MDA – malondialdehyde.

При анализе клинической эффективности комплексной терапии установлено, что включение в ее состав ремаксола оптимизирует течение раннего послеоперационного периода. Так, согласно классификации Clavien – Dindo количество послеоперационных осложнений уменьшилось на 28,95 % ( $\chi^2=5,128$ ;  $p=0,034$ ).

**Заключение.** Включение ремаксола в комплексную терапию больных острым пери-

тонитом приводит к существенному улучшению функционального состояния почек, оптимизирует течение раннего послеоперационного периода, снижает выраженность эндогенной интоксикации. Положительное воздействие препарата обусловлено его способностью корректировать явления оксидативного стресса – универсального патогенетического триггера поражения различных органов и систем, в т.ч. и почек.

### Литература

1. Коровин А.Я., Базлов С.Б., Андреева М.Б., Нарсия В.В., Трифанов Н.А. Проявления абдоминального сепсиса у больных с распространенным перитонитом. Кубанский научный медицинский вестник. 2017; 24 (6): 78–83.
2. Стяжкина С.Н., Кельдибеков М.Ю., Яценко А.А. Причинно-факторный анализ заболеваемости перитонитом. Вестник науки и образования. 2019; 6: 49–51.
3. Lin Y., Wang S., Yang Z. Bilirubin alleviates alum-induced peritonitis through inactivation of NLRP3 inflammasome. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2019; 116: 1–8.
4. Власов А.П., Маркин О.В., Щапов В.В., Ревва О.В., Шейранов Н.С., Али Фуад Фарид, Томили И.С. Компоненты патогенеза синдрома системного воспалительного ответа при остром перитоните. Вестник Уральской медицинской академической науки. 2020; 17 (1): 26–32.

5. Винник Ю.С., Якимов С.В., Тюхтева Н.М., Якимов И.С. Возможности применения газообразного озона в лечении распространенного перитонита. Вестник физиотерапии и курортологии. 2019; 25 (3) 87–88.
6. Pongasatorn A. The case series of peritonitis due to perforated peptic ulcer: How does conservative management play role? Int. Journal of Surgery Case Rep. 2019; 58: 74–76.
7. Salzer W.L. Peritoneal dialysis-related peritonitis: challenges and solutions. International Nephrol. Renovasc. Dis. 2018; 11: 173–186.
8. Завьялкин В.А., Барская М.А. Комплексный подход к лечению распространенного перитонита у детей. Медицинский альманах. 2019; 61 (5-6): 53–57.
9. Салахов Е.К., Власов А.П., Маркин О.В., Федосейкин И.В., Глухова И.В., Ревва О.В., Шукиин А.Н. Оптимизация раннего послеоперационного периода больных острым перитонитом. Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2020; 179 ( 5): 57–62.
10. Власов А.П., Трофимов В.А., Власова Т.И., Маркин О.В., Шейранов Н.С., Федосеева Т.А., Колесов А.В. Гепатический дистресс-синдром в хирургии: понятие, патогенез, основы профилактики и коррекции. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2021; 8: 20–27.

*Поступила в редакцию 22.09.2022; принята 30.11.2022.*

#### **Авторский коллектив**

**Рязанцев Владимир Евгеньевич** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской хирургии, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева». 430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, 68; e-mail: bobsonj@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1431-0854>.

**Власов Алексей Петрович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева». 430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, 68; e-mail: var.61@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4731-2952>.

**Степанов Никита Сергеевич** – аспирант кафедры факультетской хирургии, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева». 430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, 68; e-mail: jedi777jedi@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8293-9753>.

**Власова Татьяна Ивановна** – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой нормальной и патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева». 430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, 68; e-mail: vlasova.tatyanka@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2624-6450>.

**Машнин Игорь Владимирович** – аспирант кафедры факультетской хирургии, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева». 430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, 68; e-mail: igor.ssmei@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5742-669X>.

**Дуваяров Зинхар Арзу оглы** – аспирант кафедры факультетской хирургии, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева». 430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, 68; e-mail: duvayarov@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2247-9991>.

#### **Образец цитирования**

*Рязанцев В.Е., Власов А.П., Степанов Н.Ю., Власова Т.И., Машнин И.В., Дуваяров З.А. Нефропротекторная терапия при остром перитоните. Ульяновский медико-биологический журнал. 2022; 4: 58–65. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-4-58-65.*

## NEPHROPROTECTIVE THERAPY IN ACUTE PERITONITIS

V.E. Ryazantsev, A.P. Vlasov, N.Yu. Stepanov, T.I. Vlasova, I.V. Mashnin, Z.A. Duvayarov

Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia

*Increasing the effectiveness of peritonitis treatment remains an urgent issue for abdominal urgent surgery. So far, several effective surgical technologies have been developed. However, conservative therapy in the early postoperative period is an object for development, including the target organ protection influence. The aim of the study is to determine the nephroprotective efficacy of complex treatment with remaxol in acute peritonitis.*

*Materials and Methods. The authors examined 46 patients with acute peritonitis. The patients were divided into two groups: Groups 1 (comparison, n=26) received standardized treatment, Group 2 (main, n=20) was treated with remaxol. Research methods, in addition to routine ones, included the assessment of kidney functional state, endotoxemia, and oxidative stress.*

*Results. It is revealed that in acute peritonitis, the authors recorded substantial deviations in the functional state of the kidneys, such as endogenous intoxication, and oxidative stress. Maximum imbalance is diagnosed on the 1<sup>st</sup> day of the early postoperative period. The use of remaxol in the complex therapy of patients with acute peritonitis significantly improves the functional state of the kidneys, thus, optimizing the course of the early postoperative period and reducing the severity of endogenous intoxication. The positive effect of the drug is caused by its ability to manage the oxidative stress, a universal pathogenetic trigger for system and organ damage, including kidneys.*

*Conclusions. Remaxol has a nephroprotective effect and improves the course of the early postoperative period.*

*Key words: peritonitis, kidneys, remaxol, endotoxemia, oxidative stress.*

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

**References**

1. Korovin A.Ya., Bazlov S.B., Andreeva M.B., Narsiya V.V., Trifanov N.A. Proyavleniya abdominal'nogo sepsisa u bol'nykh s rasprostranennym peritonitom [Manifestation of abdominal sepsis in patients with generalized peritonitis]. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*. 2017; 24 (6): 78–83 (in Russian).
2. Styazhkina S.N., Kel'dibekov M.Yu., Yatsenko A.A. Prichinno-faktornyy analiz zabolevaemosti peritonitom [Causal-factor analysis of the incidence of peritonitis]. *Vestnik nauki i obrazovaniya*. 2019; 6: 49–51 (in Russian).
3. Lin Y., Wang S., Yang Z. Bilirubin alleviates alum-induced peritonitis through inactivation of NLRP3 inflammasome. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2019; 116: 1–8.
4. Vlasov A.P., Markin O.V., Shchapov V.V., Revva O.V., Sheyranov N.S., Ali Fuad Farid, Tomilin I.S. Komponenty patogeneza sindroma sistemnogo vospalitel'nogo otveta pri ostrom peritonite [System inflammatory response syndrome: Pathogenesis components in acute peritonitis]. *Vestnik Ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki*. 2020; 17 (1): 26–32 (in Russian).
5. Vinnik Yu.S., Yakimov S.V., Tyukhteva N.M., Yakimov I.S. Vozmozhnosti primeneniya gazoobraznogo ozona v lechenii rasprostranennogo peritonita [Possibilities of application of gaseous ozone in the treatment of advanced peritonitis]. *Vestnik fizioterapii i kurortologii*. 2019; 25 (3) 87–88 (in Russian).
6. Pongasatarn A. The case series of peritonitis due to perforated peptic ulcer: How does conservative management play role? *Int. Journal of Surgery Case Rep*. 2019; 58: 74–76.
7. Salzer W.L. Peritoneal dialysis-related peritonitis: challenges and solutions. *International Nephrol. Renovasc. Dis*. 2018; 11: 173–186.
8. Zav'yalkin V.A., Barskaya M.A. Kompleksnyy podkhod k lecheniyu rasprostranennogo peritonita u detey [An integrated approach to the treatment of diffuse peritonitis in children]. *Meditsinskiy al'manakh*. 2019; 61 (5-6): 53–57 (in Russian).
9. Salakhov E.K., Vlasov A.P., Markin O.V., Fedoseykin I.V., Glukhova I.V., Revva O.V., Shukshin A.N. Optimizatsiya rannego posleoperatsionnogo perioda bol'nykh ostrym peritonitom [Optimization of treatment of acute peritonitis in early postoperative period]. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova*. 2020; 179 (5): 57–62 (in Russian).

10. Vlasov A.P., Trofimov V.A., Vlasova T.I., Markin O.V., Sheyranov N.S., Fedoseeva T.A., Kolesov A.V. Gepaticheskiy distress-sindrom v khirurgii: ponyatie, patogenez, osnovy profilaktiki i korrektsii [Hepatic distress syndrome in surgery: Concept, pathogenesis, prevention and correction]. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2021; 8: 20–27 (in Russian).

*Received 22 September 2022; accepted 28 October 2022.*

#### Information about the authors

**Ryazantsev Vladimir Evgen'evich**, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Faculty Surgery, Ogarev Mordovia State University. 430005, Russia, Saransk, Bol'shevistskaya St., 68; e-mail: bobsonj@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1431-0854>.

**Vlasov Aleksey Petrovich**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Chair of Faculty Surgery, Ogarev Mordovia State University. 430005, Russia, Saransk, Bol'shevistskaya St., 68; e-mail: vap.61@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4731-2952>.

**Stepanov Nikita Sergeevich**, Postgraduate Student, Chair of Faculty Surgery, Ogarev Mordovia State University. 430005, Russia, Saransk, Bol'shevistskaya St., 68; e-mail: jedi777jedi@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8293-9753>.

**Vlasova Tat'yana Ivanovna**, Doctor of Sciences (Medicine), Head of the Chair of Normal and Pathological Physiology, Ogarev Mordovia State University. 430005, Russia, Saransk, Bol'shevistskaya St., 68; e-mail: vlasova.tatyanka@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2624-6450>.

**Mashnin Igor' Vladimirovich**, Postgraduate Student, Chair of Faculty Surgery, Ogarev Mordovia State University. 430005, Russia, Saransk, Bol'shevistskaya St., 68; e-mail: igor.ssmei@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5742-669X>.

**Duvayarov Zinkhar Arzu ogly**, Postgraduate Student, Chair of Faculty Surgery, Ogarev Mordovia State University. 430005, Russia, Saransk, Bol'shevistskaya St., 68; e-mail: duvayarov@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2247-9991>.

#### For citation

Ryazantsev V.E., Vlasov A.P., Stepanov N.Yu., Vlasova T.I., Mashnin I.V., Duvayarov Z.A. Nefroprotektornaya terapiya pri ostrom peritonite [Nephroprotective therapy in acute peritonitis]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2022; 4: 58–65. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-4-58-65 (in Russian).

УДК 616-007.43:616-003.9:615.462  
DOI 10.34014/2227-1848-2022-4-66-73

## ПРОЦЕСС ЗАЖИВЛЕНИЯ ТКАНЕЙ ПРИ АЛЛОГЕРНИОПЛАСТИКЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РАЗЛИЧНЫХ ПЛАСТИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ У БОЛЬНЫХ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА

Р.Х. Азимов<sup>1</sup>, В.А. Горский<sup>2</sup>, А.П. Власов<sup>3</sup>,  
К.А. Шемятовский<sup>1</sup>, П.С. Глушков<sup>1</sup>, Ш.Н. Мадрахимов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУЗ Центральная клиническая больница Российской академии наук, г. Москва, Россия;

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», г. Москва, Россия;

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», г. Саранск, Россия

*Избыточная масса телаотягощает течение многих заболеваний. Она существенно влияет на процесс заживления ран.*

*Цель. Изучить особенности процесса заживления тканей по линии швов послеоперационной раны у пациентов с избыточной массой тела при пластике грыж с использованием полипропиленового материала и титанового шелка.*

*Материалы и методы. Клинико-лабораторное обследование проведено 44 пациентам с избыточной массой тела. При герниопластике паховых или пупочных грыж применялись полипропиленовая сетка (n=23) или эндопротез из титанового шелка (n=21). В раннем послеоперационном периоде в динамике оценивалось течение процесса заживления с использованием цитологических и инструментальных методов.*

*Результаты. Установлено, что при аллогерниопластике у пациентов в раннем послеоперационном периоде со стороны тканевых структур раны и тканей, захваченных шовным материалом, регистрируются явления воспаления и нарушения микроциркуляции. У пациентов, которым в качестве пластического материала использовалась полипропиленовая сетка, эти явления были более значимыми и продолжительными, что создавало условия для замедления репаративных процессов. Применение эндопротеза из титанового шелка оказалось более эффективным. Его использование в отягощенных избыточной массой тела условиях ни в одном случае не приводило к срыву репаративного процесса, тогда как при использовании полипропиленовой сетки в раннем послеоперационном периоде серома в области раны возникла у 5 (21,7 %) пациентов ( $\chi^2=4,176$ ;  $p=0,041$ ), а в отдаленном периоде рецидив грыжи диагностирован у 4 (17,4 %) чел. ( $\chi^2=3,394$ ;  $p=0,066$ ).*

*Выводы. Использование при герниопластике титанового шелка по сравнению с материалом из полипропилена у пациентов с избыточной массой тела способствует более быстрому и лучшему протеканию процесса неполной репаративной регенерации тканей, а также уменьшению раневых осложнений как в раннем, так и отдаленном послеоперационном периоде.*

**Ключевые слова:** герниопластика, полипропиленовая сетка, титановый шелк, репарация, избыточная масса тела.

**Введение.** Одной из значимых проблем во всем мире является лишний вес и ожирение, которые могут приводить к тяжелым осложнениям (сердечно-сосудистым заболеваниям, сахарному диабету и др.). С пациентами с избыточной массой тела нередко встречаются и хирурги [1–3]. Известно, что при ожирении существенно нарушается функциональный статус организма. Это способствует не только утяжелению заболеваний, но и

ухудшению заживления тканей области хирургических вмешательств, что чревато возникновением раневых осложнений. Особенно тяжело протекает ранний послеоперационный период у больных с ожирением, которое сопровождается сахарным диабетом [4–6]. Установлено, что одной из значимых причин ухудшения заживления ран у больных ожирением является снижение трофики тканей вследствие нарушения микроциркуляции. У таких

пациентов особенно необходимо минимизировать присутствие каких-либо отягощающих факторов, негативным образом влияющих на репаративный процесс [7, 8]. При грыжесечениях с использованием пластического материала последний должен обладать высокой биосовместимостью. Таким материалом являются сетки на основе титана [9, 10].

**Цель исследования.** Изучение особенностей процесса заживления тканей по линии швов послеоперационной раны у пациентов с избыточной массой тела при пластике грыж с использованием полипропиленового материала или титанового шелка.

**Материалы и методы.** Работа основывается на сравнительной оценке процесса заживления тканей и развития послеоперационных осложнений у 44 пациентов с паховыми или пупочными грыжами и избыточной массой тела, которые были оперированы в хирургическом отделении ЦКБ РАН г. Москвы. При герниопластике паховых или пупочных грыж были применены полипропиленовая сетка (группа сравнения,  $n=23$ ) и эндопротез «титановый шелк» (основная группа,  $n=21$ ).

В соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (2004) лишний вес имели 29 чел. (65,9 %; в группах соответственно 16 (69,6 %) и 13 (61,9 %) больных), ожирение I степени – 15 чел. (34,1 %; в группах 7 (30,4 %) и 8 (38,1 %)). У 19 (43,2 %) пациентов повышенный вес сопровождался сахарным диабетом I или II типа (в группах соответственно 9 (39,1 %) и 10 (47,6 %) пациентов).

Среди оперированных больных в группе сравнения было 14 (60,9 %) мужчин и 9 (39,1 %) женщин, в основной группе – 12 (57,1 %) мужчин и 9 (42,9 %) женщин. Средний возраст пациентов в группе сравнения составлял  $52,4 \pm 7,1$  года, в основной –  $53,2 \pm 6,7$  года. По указанным признакам существенных различий между группами не было ( $\chi^2=1,845 \div 2,432$ ,  $p=0,612 \div 0,791$ ).

Всем пациентам амбулаторно проводили стандартное предоперационное обследование, позволяющее оценить соматический статус. Клиническое обследование включало в себя сбор анамнеза и физикальный осмотр с оценкой грыжевых выпячиваний по EHS. Пациенты были в удовлетворительном состоянии.

Операции выполнялись при компенсации других сопутствующих заболеваний.

Техника операции у больных была стандартной. Отличия касались только пластического материала.

В динамике раннего послеоперационного периода производили оценку процесса заживления тканей области аллогерниопластики, ряда метаболических показателей и микроциркуляции. С этой целью проводили микроскопическую оценку клеток раневого экссудата (окраска по Романовскому с подсчетом нейтрофилов (их форм), лимфоидных и тканевых полибластов) с последующим расчетом регенеративно-дегенеративного индекса. Микроциркуляцию тканей по линии швов раны оценивали с применением лазерной доплеровской флоуметрии (аппарат ЛАКК-02). Этапы периода наблюдения – 1, 3, 5-е сут после операции.

Полученные цифровые данные обрабатывали общепринятыми методами вариационной статистики, в частности с использованием  $t$ -критерия и  $\chi^2$ .

**Результаты и обсуждение.** Заживление тканей раны у больных паховыми и пупочными грыжами, имеющих избыточную массу тела, протекало на фоне более значимых отклонений показателей, которые во многом определяют характер и темп восстановления тканей в области раны.

Результаты цитологических исследований показали, что у пациентов с избыточной массой тела, перенесших грыжесечение, процесс заживления тканей в области раны зависел от использованного пластического материала. Так, в группе больных, где в качестве такового использовалась полипропиленовая сетка, отмечена более продолжительная воспалительная фаза. На удлинение воспалительной фазы и сравнительно низкую скорость протекания репаративной фазы указывал низкий регенеративно-дегенеративный индекс. При детальном изучении нейтрофилов в экссудате были установлены более значимые и продолжительные изменения их структуры. В частности, отмечена гомогенизация, набухание, фрагментация их ядер, вплоть до нарушения целостности. При применении полипропиленовой сетки в раневом экссудате на начальном этапе (до 5 сут после аллогернио-

пластики) количество нейтрофилов было высоким и, кроме того, отмечалось незначительное увеличение тканевых полибластов.

При изучении цитогрaмм было выявлено, что в раневом экссудате области грыжесечения через сутки после операции у пациентов основной группы и группы сравнения качественный и количественный состав клеток существенно не различался. Однако через трое суток количество нейтрофилов в основной группе, где использовался титановый шелк, было меньше, чем в группе сравнения, на 29,4 % ( $p < 0,05$ ), а через 5 сут – на 41,8 % ( $p < 0,05$ ).

Также были установлены различия в структуре нейтрофилов. Так, расчет соотношения сохранивших форму нейтрофилов и их дегенеративных форм, лежавшего в основе определения регенеративно-дегенеративного индекса, показал, что у пациентов с избыточной массой тела, у которых использовался пластиковый материал на основе титана, количество

сохранившихся нейтрофилов было больше и, следовательно, регенеративно-дегенеративный индекс выше, чем у пациентов, которым применен полипропиленовый пластиковый материал, через трое суток на 29,7 % ( $p < 0,05$ ), а через пять суток на 54,9 % ( $p < 0,05$ ).

Исследование цитологической картины раневого экссудата позволило также установить статистически значимые различия между группами в количестве полибластов. Через трое суток после грыжесечения количество лимфоидных полибластов в основной группе было меньше, чем в группе сравнения, на 27,5 % ( $p < 0,05$ ), через пять суток – на 59,2 % ( $p < 0,05$ ). О более высокой скорости протекания процесса заживления тканей при использовании пластикового материала на основе титана свидетельствовало и большее количество тканевых полибластов: через трое суток – на 49,3 % ( $p < 0,05$ ), через пять суток – на 44,4 % ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

Таблица 1  
Table 1

**Содержание клеточных элементов в раневом экссудате области грыжесечения у пациентов с избыточной массой тела ( $M \pm m$ )**

**The content of cellular elements in the wound exudate of hernia repair area in overweight patients ( $M \pm m$ )**

Показатель Parameter	Группа Group	Этап послеоперационного периода, сут Postoperative period, day		
		1-е Day 1	3-и Day 3	5-е Day 5
Нейтрофилы (в 10 полях зрения) Neutrophils (per 10 HPFs)	Сравнения Control group	99,2±7,1	112,1±9,6	62,2±5,1
	Основная Treatment group	94,6±5,4 $p > 0,05$	79,1±7,9 $p < 0,05$	36,2±3,6 $p < 0,05$
Регенеративно-дегенеративный индекс Regenerative-degenerative index	Сравнения Control group	0,29±0,04	0,37±0,05	0,51±0,08
	Основная Treatment group	0,32±0,05 $p > 0,05$	0,48±0,06 $p < 0,05$	0,79±0,09 $p < 0,05$
Тканевые полибласты (в 10 полях зрения) Tissue polyblasts (per 10 HPFs)	Сравнения Control group	2,7±0,3	6,9±0,7	12,4±1,8
	Основная Treatment group	2,5±0,4 $p > 0,05$	10,3±1,1 $p < 0,05$	17,9±2,1 $p < 0,05$
Лимфоидные полибласты (в 10 полях зрения) Lymphoid polyblasts (per 10 HPFs)	Сравнения Control group	21,3±1,9	15,3±1,4	7,3±1,3
	Основная Treatment group	22,2±2,1 $p > 0,05$	11,1±1,6 $p < 0,05$	3,0±0,7 $p < 0,05$

**Примечание.** Здесь и далее:  $p$  – показатель статистической значимости различий с данными группы сравнения.

**Note.** Hereinafter:  $p$  – indicator of statistical significance compared to the control.

Таким образом, анализ качественного и количественного состава форменных элементов в раневом экссудате области аллогерниопластики позволил утверждать, что у больных с избыточной массой тела в ранние сроки (до пяти суток) после грыжесечения альтернативно-экссудативные явления возникают чаще при использовании полипропиленовой сетки. В связи с этим более предпочтительным является применение в качестве пластического материала титанового шелка, что, по всей видимости, обусловле-

но его сравнительно высокой биосовместимостью.

Для исследования особенностей кровоснабжения тканей области хирургического вмешательства применялась лазерная доплеровская флоуметрия. При этом в первые трое суток после грыжесечения и использования импланта у больных исследуемых групп выявлены различия только в индексе эффективности микроциркуляции: у пациентов основной группы (титановый шелк) он был выше на 20,4 % ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

Таблица 2

Table 2

**Показатели микроциркуляции тканей по линии швов  
операционной раны области грыжесечения у пациентов с избыточной массой тела (M±m)  
Parameters of tissue microcirculation along the suture line of the surgical wound (hernia area)  
in overweight patients (M±m)**

Показатель Parameter	Группа Group	Период динамического наблюдения, сут Periods of dynamic observation, day		
		1-е Day 1	3-й Day 3	5-е Day 5
Показатель микроциркуляции, пф. ед. Micro-circulation index, pf. unit	Сравнения Control group	8,09±0,33	9,11±0,51	10,32±0,87
	Основная Treatment group	8,17±0,41 $p > 0,05$	10,37±0,53 $p > 0,05$	14,12±0,70 $p < 0,05$
Индекс эффективности микроциркуляции, пф. ед. Microcirculation efficiency index, perfusion unit	Сравнения Control group	0,87±0,05	1,03±0,06	1,16±0,08
	Основная Treatment group	0,82±0,06 $p > 0,05$	1,24±0,07 $p < 0,05$	1,35±0,08 $p < 0,05$
Нейрогенный тонус, пф. ед. Neurogenic tone, perfusion unit	Сравнения Control group	0,823±0,043	0,809±0,037	0,775±0,042
	Основная Treatment group	0,817±0,049 $p > 0,05$	0,822±0,041 $p > 0,05$	0,789±0,036 $p > 0,05$
Миогенный тонус, пф. ед. Myogenic tone, perfusion unit	Сравнения Control group	0,917±0,051	0,954±0,060	0,935±0,063
	Основная Treatment group	0,929±0,063 $p > 0,05$	0,942±0,052 $p > 0,05$	0,928±0,057 $p > 0,05$
Показатель шунтирования Bypass rate	Сравнения Control group	1,23±0,07	1,15±0,05	1,07±0,05
	Основная Treatment group	1,31±0,06 $p > 0,05$	1,09±0,05 $p > 0,05$	0,91±0,04 $p < 0,05$

Однако через пять суток после хирургического вмешательства различия между группами были отмечены по большинству показате-

телей. Так, показатель микроциркуляции, определяющий средний поток эритроцитов в единице объема ткани за определенный интервал

времени, в основной группе оказался выше, чем в группе сравнения, на 36,8 % ( $p < 0,05$ ). На этом этапе наблюдения сохранялись значимые различия в индексе эффективности микроциркуляции: в основной группе он был выше на 16,4 % ( $p < 0,05$ ). Показатель шунтирования после грыжесечения с использованием пластического материала на основе титана по сравнению с использованием полипропиленовой сетки был ниже на 14,9 % ( $p < 0,05$ ).

Остальные показатели микроциркуляции в течение послеоперационного периода в исследованных группах не имели значимых отличий.

В результате анализа послеоперационных осложнений было выявлено, что использование при грыжесечении титанового шелка не приводило к развитию осложнений в течение трех лет, тогда как в группе, в которой применялась полипропиленовая сетка, в раннем послеоперационном периоде серома области раны возникла у 5 (21,7 %) пациентов

( $\chi^2 = 4,176$ ;  $p = 0,041$ ), а в отдаленном периоде рецидив грыжи выявлен у 4 (17,4 %) чел. ( $\chi^2 = 3,394$ ;  $p = 0,066$ ).

**Заключение.** Анализ полученных данных показывает, что у пациентов с избыточной массой тела течение процесса репарации тканевой области грыжесечения зависит от использованного пластического материала. При использовании титанового шелка благодаря его высокой биосовместимости в раннем послеоперационном периоде отмечаются лучшие показатели неполной репаративной регенерации тканей, что выражается в меньших явлениях альтерации и ускоренном наступлении репаративной фазы на фоне более быстрого восстановления микроциркуляции. Несомненно, это является немаловажным в повышении общей результативности операций, поскольку процесс заживления тканей на ранних этапах во многом определяет развитие осложнений как в раннем, так и отдаленном послеоперационном периоде.

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

### Литература

1. Абдураимов З.А., Коржавов Ш.О., Шамсиева Р.А., Шавкатуллаева Д.Г., Хасанова М.Б., Негматов Х.И. Пути устранения послеоперационных осложнений при пластике вентральных грыж у больных с сопутствующим ожирением. Наука и мир. 2019; 69 (5): 50–52.
2. Zavlin D., Jubbal K.T., Van Eps J.L., Bass B.L. Safety of open ventral hernia repair in high-risk patients with metabolic syndrome: a multi-institutional analysis of 39,118 cases. Surg. Obes. Relat. Dis. 2018; 14 (2): 206–213.
3. Недогода С.В., Барыкина И.Н., Саласюк А.С. Национальные клинические рекомендации по ожирению: концепция и перспективы. Вестник ВолГМУ. 2017; 61 (1): 134–140.
4. Молчанов М.А., Кривошеков Е.П., Вавилов А.В., Романов В.Е., Григорьева Т.С. Инновационный метод пластики пупочных грыж у пациентов с сахарным диабетом и морбидным ожирением. Здоровье и образование в XXI веке. 2019; 21 (23): 33–37.
5. Шуляренко О.В. Тотальная внебрюшинная пластика паховой грыжи у пациентов с ожирением. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2019; 17 (4): 402–405.
6. Белоконев В.И., Захаров В.П., Грачев Д.Б., Пушкин С.Ю., Ковалева З.В., Пушкина Д.С. Оптимизация хирургического лечения абдоминальных грыж у пациентов с ожирением. Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2021; 180 (1): 73–80.
7. Davlatov S.S. Ways to Eliminate Postoperative Complications after Ventral Hernia Repair in Patients with Morbid Obesity. American Journal of Medicine and Medical Sciences. 2017; 7 (3): 147–150. DOI: 10.5923/j.ajmms.20170703.07.
8. Аутлев К.М., Медведева И.В., Кручинин Е.В. Влияние метаболического синдрома на грыжеобразование у пациентов с морбидным ожирением. Медицинская наука и образование Урала. 2017; 2: 140–142.
9. Колтаков А.А., Казанцев А.А. Сравнительный анализ результатов применения протезов «титановый шелк» и полипропилена у больных с послеоперационными вентральными грыжами. Русский медицинский журнал. 2015; 13: 774–776.

10. *Ходаков В.В., Забродин В.В., Забродин Е.В., Васева О.Н.* Ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения паховых грыж с применением сетчатых титановых эндопротезов. Уральский медицинский журнал. 2018; 7 (2): 93–101.

*Поступила в редакцию 22.09.2022; принята 30.11.2022.*

#### Авторский коллектив

**Азимов Рустам Хасанович** – кандидат медицинских наук, заведующий хирургическим отделением, ФГБНУЗ Центральная клиническая больница Российской академии наук. 117593, Россия, г. Москва, Литовский б-р, 1А; e-mail: doc\_rustam@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1710-4055>.

**Горский Виктор Александрович** – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры экспериментальной и клинической хирургии, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова». 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, 1; e-mail: gorviks@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3919-8435>.

**Власов Алексей Петрович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии с курсами топографической анатомии и оперативной хирургии, урологии и детской хирургии, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева». 430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, 68; e-mail: var.61@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4731-2952>.

**Шемятовский Кирилл Александрович** – кандидат медицинских наук, врач-хирург хирургического отделения, ФГБНУЗ Центральная клиническая больница Российской академии наук. 117593, Россия, г. Москва, Литовский б-р, 1А; e-mail: kiroll@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1710-4055>.

**Глушков Павел Сергеевич** – кандидат медицинских наук, врач отделения хирургии, ФГБНУЗ Центральная клиническая больница Российской академии наук. 117593, Россия, г. Москва, Литовский б-р, 1А; e-mail: paulgl@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0903-9329>.

**Мадрахимов Шохрух Нодирбекович** – ординатор кафедры экспериментальной и клинической хирургии, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова». 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, 1; e-mail: shohruh14.95@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4782-4843>.

#### Образец цитирования

*Азимов Р.Х., Горский В.А., Власов А.П., Шемятовский К.А., Глушков П.С., Мадрахимов Ш.Н.* Процесс заживления тканей при аллогерниопластике с использованием различных пластических материалов у больных с избыточной массой тела. Ульяновский медико-биологический журнал. 2022; 4: 66–73. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-4-66-73.

## TISSUE HEALING IN OVERWEIGHT PATIENTS DURING ALLOHERNIOPLASTY WITH VARIOUS PLASTIC MATERIALS

**R.Kh. Azimov<sup>1</sup>, V.A. Gorskiy<sup>2</sup>, A.P. Vlasov<sup>3</sup>, K.A. Shemyatovskiy<sup>1</sup>, P.S. Glushkov<sup>1</sup>, Sh.N. Madрахimov<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia;

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>3</sup> Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia

*Excess body weight aggravates disease progression and negatively affects wound healing. The aim of the study is to examine the features of tissue healing along the suture line of a postoperative wound in overweight patients with hernia repair with polypropylene material and titanium silk. Materials and Methods. Clinical laboratory examination was carried out in 44 overweight patients. Polypropylene mesh (n=23) or titanium silk endoprosthesis (n=21) were used for hernioplasty of inguinal or umbilical hernias. In the early postoperative period, the healing process was assessed in dynamics using cytological and instrumental methods.*

*Results.* It was established that after allohernioplasty in the early postoperative period, inflammation and microcirculation disturbances were recorded in the area of the wound tissues. In patients with polypropylene mesh, inflammation and microcirculation disturbances were more severe. Thus, the reparative processes in such patients were longer. Titanium silk endoprosthesis proved to be more effective. Its use in overweight patients did not disrupt reparative processes. However, in the early postoperative period, seroma was observed in the wound area in 5 patients with a polypropylene mesh (21.7 %) ( $\chi^2=4.176$ ;  $p=0.041$ ). In the long-term period, hernia recurrence was diagnosed in 4 patients (17.4 %) ( $\chi^2=3.394$ ;  $p=0.066$ ).

*Conclusion.* Titanium silk in hernioplasty in overweight patients contributes to a better incomplete reparative tissue regeneration compared to polypropylene material. It also reduced wound complications both in the early and late postoperative periods.

**Key words:** hernioplasty, polypropylene mesh, titanium silk, repair, overweight.

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

## References

1. Abduraimov Z.A., Korzhavov Sh.O., Shamsieva R.A., Shavkatullaeva D.G., Khasanova M.B., Negmatov Kh.I. Puti ustraneniya posleoperatsionnykh oslozhneniy pri plastike ventral'nykh gryzh u bol'nykh s soputstvuyushchim ozhireniem [Ways to eliminate postoperative complications in overweight patients after ventral hernia repair]. *Nauka i mir*. 2019; 69 (5): 50–52 (in Russian).
2. Zavlin D., Jubbal K.T., Van Eps J.L., Bass B.L. Safety of open ventral hernia repair in high-risk patients with metabolic syndrome: a multi-institutional analysis of 39,118 cases. *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2018; 14 (2): 206–213.
3. Nedogoda S.V., Barykina I.N., Salasyuk A.S. Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii po ozhireniyu: kontseptsiya i perspektivy [National Clinical Guidelines for Obesity: Concept and Perspectives]. *Vestnik VolGМУ*. 2017; 61 (1): 134–140 (in Russian).
4. Molchanov M.A., Krivoshchekov E.P., Vavilov A.V., Romanov V.E., Grigor'eva T.S. Innovatsionnyy metod plastiki pupochnykh gryzh u patsientov s sakharnym diabetom i morbidnym ozhireniem [An innovative method for umbilical hernia repair in patients with diabetes mellitus and morbid obesity]. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*. 2019; 21 (23): 33–37 (in Russian).
5. Shulyarenko O.V. Total'naya vnebryushinnaya plastika pakhovoy gryzhi u patsientov s ozhireniem [Total extraperitoneal inguinal hernia repair in obese patients]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2019; 17 (4): 402–405 (in Russian).
6. Belokonev V.I., Zakharov V.P., Grachev D.B., Pushkin S.Yu., Kovaleva Z.V., Pushkina D.S. Optimizatsiya khirurgicheskogo lecheniya abdominal'nykh gryzh u patsientov s ozhireniem [Improvement of surgical treatment of abdominal hernias in obese patients]. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova*. 2021; 180 (1): 73–80 (in Russian).
7. Davlatov S.S. Ways to Eliminate Postoperative Complications after Ventral Hernia Repair in Patients with Morbid Obesity. *American Journal of Medicine and Medical Sciences*. 2017; 7 (3): 147–150. DOI: 10.5923/j.ajmms.20170703.07.
8. Autlev K.M., Medvedeva I.V., Kruchinin E.V. Vliyanie metabolicheskogo sindroma na gryzheobrazovanie u patsientov s morbidnym ozhireniem [Impact of metabolic syndrome on herniation in morbid obesity patients]. *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala*. 2017; 2: 140–142 (in Russian).
9. Kolpakov A.A., Kazantsev A.A. Sravnitel'nyy analiz rezul'tatov primeneniya protezov «titanovyy shelk» i polipropilena u bol'nykh s posleoperatsionnymi ventral'nymi gryzhami [Comparative analysis of using titanium silk prostheses and polypropylene in patients with postoperative ventral hernias]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2015; 13: 774–776 (in Russian).
10. Khodakov V.V., Zabrodin V.V., Zabrodin E.V., Vaseva O.N. Blizhayshie i otdalennyye rezul'taty khirurgicheskogo lecheniya pakhovykh gryzh s primeneniem setchatykh titanovykh endoprotezov [Short- and long-term results of surgical treatment of inguinal hernias with mesh titanium endoprostheses]. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal*. 2018; 7 (2): 93–101 (in Russian).

Received 22 September 2022; accepted 30 November 2022.

**Information about the authors**

**Azimov Rustam Khasanovich**, Candidate of Sciences (Medicine), Head of the Surgical Department, Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences. 117593, Russia, Moscow, Litovskiy Blvd, 1A; e-mail: doc\_rustam@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1710-4055>.

**Gorskiy Viktor Aleksandrovich**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Experimental and Clinical Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University. 117997, Russia, Moscow, Ostrovityanova St., 1; e-mail: gorviks@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3919-8435>.

**Vlasov Aleksey Petrovich**, Doctor of Sciences (Medical), Professor, Head of the Chair of Faculty Surgery with Courses of Topographic Anatomy and Operative Surgery, Urology and Pediatric Surgery, Ogarev Mor-dovia State University. 430005, Russia, Saransk, Bol'shevistskaya St., 68; e-mail: vap.61@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4731-2952>.

**Shemyatovskiy Kirill Aleksandrovich**, Candidate of Sciences (Medicine), Surgeon, Surgical Department, Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences. 117593, Russia, Moscow, Litovskiy Blvd, 1A; e-mail: kiroll@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1710-4055>.

**Glushkov Pavel Sergeevich**, Candidate of Sciences (Medicine), Doctor Surgical Department, Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences. 117593, Russia, Moscow, Litovskiy Blvd, 1A; e-mail: paulgl@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0903-9329>.

**Madrakhimov Shokhrukh Nodirbekovich**, Resident, Chair of Experimental and Clinical Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University. 117997, Russia, Moscow, Ostrovityanova St., 1; e-mail: shohruh14.95@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4782-4843>.

**For citation**

Azimov R.Kh., Gorskiy V.A., Vlasov A.P., Shemyatovskiy K.A., Glushkov P.S., Madrakhimov Sh.N. Protsess zazhivleniya tkaney pri allogernioplastike s ispol'zovaniem razlichnykh plasticheskikh materialov u bol'nykh s izbytochnoy massoy tela [Tissue healing in overweight patients during allohernioplasty with various plastic materials]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2022; 4: 66–73. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-4-66-73 (in Russian).

УДК 616-06[618.11-008.64]  
DOI 10.34014/2227-1848-2022-4-74-92

## ОСЛОЖНЕНИЯ ГЕСТАЦИИ И ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ РОДОВ У БЕРЕМЕННЫХ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ, РОДРАЗРЕШЕННЫХ В ОКРУЖНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ БОЛЬНИЦЕ ГОРОДА ХАНТЫ-МАНСИЙСКА

А.Э. Каспарова<sup>1</sup>, Е.И. Кутефа<sup>2</sup>, Е.Н. Васильковская<sup>2</sup>,  
Л.А. Чегус<sup>1</sup>, Е.Е. Чёрная<sup>1</sup>, И.Е. Реутова<sup>1</sup>, Д.В. Реутов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> БУ ВО «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»,  
г. Ханты-Мансийск, Россия;

<sup>2</sup> БУ «Окружная клиническая больница», г. Ханты-Мансийск, Россия;

*Цель исследования – оценить частоту осложнений гестации и особенности течения родов у беременных с новой коронавирусной инфекцией, родоразрешенных в окружной клинической больнице города Ханты-Мансийска.*

*Материалы и методы. Методом сплошной выборки проанализировано (ретроспективно) 148 историй болезни пациенток с COVID-19, родоразрешенных в перинатальном центре г. Ханты-Мансийска. Все истории были распределены на 4 подгруппы сравнения в зависимости от времени родоразрешения и 3 группы в зависимости от тяжести болезни. Статистический анализ проводился с использованием программ Statistica 10 (США) и StatTech v. 2.8.4 (ООО «Статтех», Россия, 2020). Учитывая неоднородность групп, для расчета количественных и качественных показателей применялись непараметрические методы статистики. Сравнение показателей проводилось с использованием углового преобразования Фишера, критерия Манна – Уитни. Статистически значимыми считались различия при  $p \leq 0,05$ , ДИ 95 %.*

*Результаты. Наиболее частым осложнением гестации и родов у пациенток с COVID-19 во всех подгруппах являлась анемия, встречающаяся от 50,8 до 74,3 % случаев. Максимальная частота умеренной преэклампсии составляла 2,7 %, и ее показатель был ниже среднепопуляционного. Наибольшее число случаев плацентарных нарушений выявлялось в подгруппах женщин, родоразрешенных в 3-ю и 4-ю волны пандемии (37,1 % и 33,8 %). В этих же подгруппах наиболее часто наблюдалась задержка роста плода (28,6 % и 32,3 %), отмечено статистически значимое увеличение доли преждевременных родов (34,3 % и 38,5 %) и количества переводов в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (28,6 % и 26,2 %).*

**Ключевые слова:** COVID-19, осложнения гестации, преждевременные роды, плацентарные нарушения, задержка роста плода, кесарево сечение.

**Введение.** Новая коронавирусная инфекция (НКИ), вызванная вирусом тяжелого острого респираторного синдрома 2-го типа (SARS-CoV-2), стремительно распространилась по всему миру, что заставило Всемирную организацию здравоохранения 11.03.2020 объявить ее пандемией [1].

Особенности течения инфекционного процесса у беременных, обусловленного COVID-19, осложнения гестации и показатели материнской и перинатальной, младенческой заболеваемости и смертности недостаточно изучены и противоречивы [2]. При этом SARS-CoV-2 в настоящее время превышает

1000 различных генетических линий, которые характеризуются разной частотой поражения населения, и в частности беременных женщин.

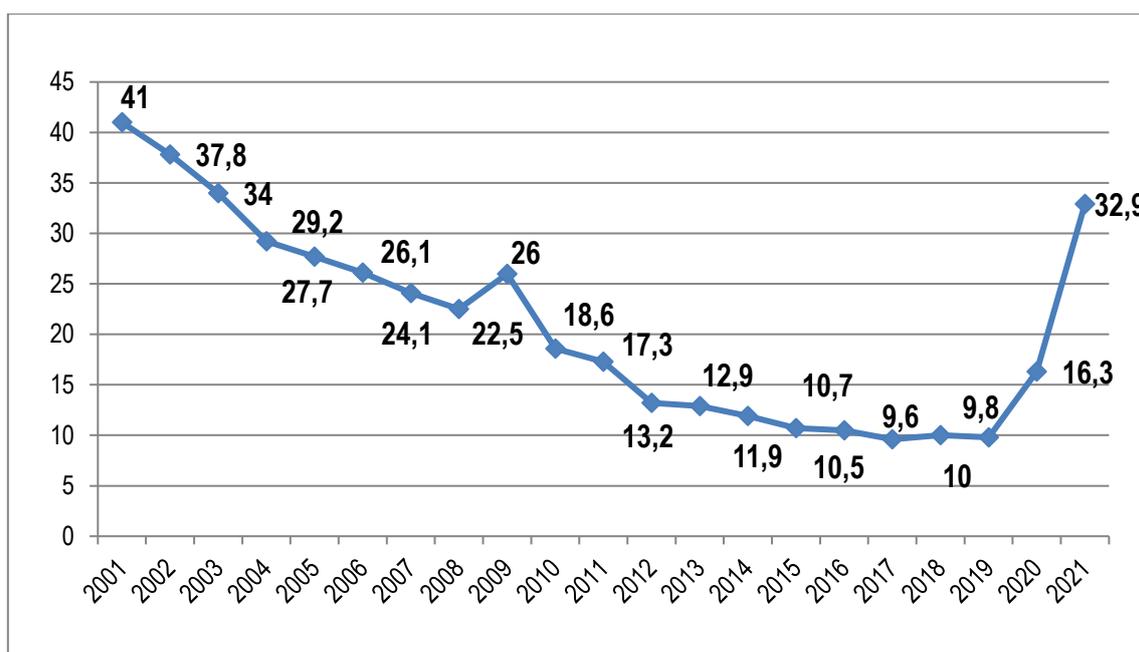
На сегодняшний день циркулируют варианты вируса «Альфа» (впервые обнаружен в сентябре 2020 г.), «Бета» (май 2020 г.), «Гамма» (ноябрь 2020 г.), «Дельта» (октябрь 2020 г.) и «Омикрон» (ноябрь 2021 г.), которые обладают биологическими свойствами, повышающими контагиозность, мутагенность и патогенность вируса. И несмотря на то что в начале пандемии COVID-19 в ряде документов указывалось на высокую смертность от данного заболевания среди беременных (до 25 %) [2], публика-

ции зарубежных ученых не свидетельствовали о более тяжелом течении COVID-19 у женщин во время гестации по сравнению с общей популяцией взрослого населения [3].

Закономерным исходом тяжелого течения НКИ в коморбидности с хронической инфекционной и неинфекционной соматической патологией или акушерскими осложнениями является развитие критических акушерских состояний (КАС) и увеличение показателя материнской смертности (МС). До 2020 г. МС в РФ имела стойкую тенденцию к снижению (в 2019 г. – 9,1 на 100 тыс. живорожденных). С 2020 г. в связи с пандемией COVID-19 в структуру причин материнской смерти в РФ была включена НКИ [4]. Вследствие изменения структуры МС отмечен рост показателя септических осложнений на 20 %.

В 2021 г. в РФ показатель МС возрос по сравнению с 2020 г. в 2 раза и составил 32,9 на 100 тыс. живорожденных (рис. 1). В Ханты-Мансийском автономном округе – Югре в 2021 г. данный показатель увеличился по отношению к предыдущему году более чем в 9 раз (соответственно 45,6 и 4,9 на 100 тыс. живорожденных), при этом перинатальная и младенческая смертность осталась низкой [5].

В перинатальном центре многопрофильной окружной клинической больницы г. Ханты-Мансийска, имеющей в качестве зоны медицинской ответственности западную часть округа, материнских смертей в 2020 и 2021 гг. зафиксировано не было. При этом в структуре КАС COVID-19 составил 41,1 %, а сепсис – 7,8 %.



**Рис. 1.** Показатель материнской смертности в РФ на 100 тыс. живорожденных в динамике по годам

**Fig. 1.** Maternal mortality ratio in the Russian Federation per 100,000 live births

Таким образом, демографические показатели нашей страны свидетельствуют об увеличении рисков материнской смерти при НКИ.

По данным М.А. Курцера, к 8.11.2021 в клинический госпиталь «Лапино» было госпитализировано 376 беременных с COVID-19 и родилось 149 живых детей. Течение и исходы беременности отличались в зависимости от времени инфицирования (волн заболевае-

мости). Так, первая и вторая волны характеризовались в основном легким и среднетяжелым течением заболевания (87,9 % и 91,4 % соответственно), резкого прогресса болезни не наблюдалось. Однако в третью и четвертую волны среднетяжелое и тяжелое течение болезни имели 91,7 % и 100 % больных, при этом отмечался быстрый прогресс заболевания: резкое нарастание дыхательной недоста-

точности, большой объем поражения легочной ткани. Имели место два случая материнской смерти; путем кесарева сечения были родоразрешены 84,3 % и 65 % женщин [6].

Анализ ситуации по COVID-19 у 27 210 беременных Сибирского и Дальневосточного федеральных округов в 2020–2021 гг. показал, что четверть беременных (24,2 %) являлись бессимптомными носителями вируса. Легкая и среднетяжелая формы заболевания выявлялись соответственно у 50,0 % и 21,3 % беременных, тяжелая и крайне тяжелая – у 3,7 % и 0,8 %. Прирост среднетяжелых и тяжелых форм течения болезни зарегистрирован в 2021 г. Отмечено увеличение показателей материнской и перинатальной смертности, преждевременных родов, частоты родоразрешения путем кесарева сечения [7].

По данным Г.Б. Мальгиной и соавт., среди 823 беременных, госпитализированных в I–III триместрах в COVID-госпиталь ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России, в первую и вторую волны пандемии легкую форму заболевания имели 84,9 % и 57,3 % женщин, среднетяжелую форму – 15,1 % и 47,2 %. В третью волну отмечен прирост среднетяжелых форм заболевания до 55,1 % ( $p_{1-2, 1-3} < 0,001$ ), тяжелое течение COVID имели 44,9 % пациенток [8].

Помимо тяжести самого заболевания, установлено влияние инфекции и на течение гестации. По мнению ученых, инфекция COVID-19 является одной из причин серьезных осложнений беременности, хотя данные о частоте их развития противоречивы, проведенные исследования касаются в основном 3-го триместра беременности или окolorодового периода [9]. При этом отмечено, что осложнения не зависят от тяжести инфекционного процесса [10].

У пациенток с НКИ чаще, чем в общей популяции, развиваются большие акушерские синдромы, такие как плацентарные нарушения, внутриутробная гипоксия, церебральная ишемия и антенатальная гибель плода [11], преэклампсия [12], преждевременные роды (ПР) [10]. Кроме того, у таких пациенток отмечено увеличение частоты оперативных родов ввиду развития угрожающих состояний

матери и плода – асфиксии и внутриутробной пневмонии [12].

По данным систематического обзора 32 исследований, проведенного М. Рарапану et al. [10], частота ПР у пациенток с НКИ составляет от 14,3 % до 63,8 %. Другие исследователи указывают, что ПР у пациенток с COVID-19 встречаются реже – до 25,0 % случаев, преэклампсия – в 5,9 %, невынашивание беременности – в 14,5 %, задержка роста плода – в 2,8–25,0 % случаев [13]. Дополнительным осложнением НКИ является анемия [9], наиболее частым осложнением послеродового периода при данной инфекции – послеродовые кровотечения (54,5 %) [14]. Операцией кесарева сечения родоразрешается более половины беременных с НКИ (48–100 %) [15].

М. Jafari et al. при анализе исходов беременности установлено, что по сравнению с беременными без COVID-19 у пациенток с НКИ значительно чаще выполняется кесарево сечение (OR: 3; CI: 2–5), они чаще имеют новорожденных с низкой массой тела при рождении (OR: 9; CI: 2,4–30) и преждевременные роды (OR: 2,5; CI: 1,5–3,5) [14].

По мнению D. Di Mascio et al., беременность и роды не утяжеляют течение НКИ, осложнения, развивающиеся на фоне заболевания инфекцией, связаны исключительно с хронической инфекционной, неинфекционной и коморбидной патологией у женщин в период гестации и также, как и в остальной популяции, зависят от тяжести течения заболевания [15]. Такой же точки зрения придерживаются и другие исследователи [14, 16].

Высказывается мнение, что увеличение частоты оперативных родов в период пандемии COVID-19 связано с развитием угрожающих состояний как матери, так и плода, при этом число спонтанных преждевременных родов в динамике пандемии не увеличивается, а снижается [17].

Таким образом, не вызывает сомнений необходимость развития знаний об особенностях течения как самого заболевания COVID-19 у беременных, так и осложнений гестации и проведения оценки исходов гестации для женщины и ребенка.

**Цель исследования.** Оценить частоту осложнений гестации и особенности течения

родов у беременных с новой коронавирусной инфекцией, родоразрешенных в окружной клинической больнице города Ханты-Мансийска.

**Материалы и методы.** За период пандемии COVID-19, с марта 2020 г. и по апрель 2022 г., методом сплошной выборки проанализировано (ретроспективно) 148 медицинских карт беременной, роженицы и родильницы, получающей медицинскую помощь в стационарных условиях, у пациенток с COVID-19, поступивших в третьем триместре и родоразрешенных в перинатальном центре окружной клинической больницы г. Ханты-Мансийска. Все истории болезни были распределены на 4 подгруппы сравнения в зависимости времени (волны пандемии) родоразрешения: IA (n=11) – 1-я волна, IB (n=37) – 2-я волна, IB (n=35) – 3-я волна, IB (n=65) – 4-я волна, и на три группы в зависимости от степени тяжести болезни: 1-я группа – легкая (n=79), 2-я группа – средней тяжести (n=49), 3-я группа – тяжелая (n=20).

Статистический анализ проведен с использованием программ Statistika 10 (США) и StatTech v. 2.8.4 (ООО «Статтех», Россия, 2020). Учитывая неоднородность групп, для расчета количественных и качественных показателей применены непараметрические методы статистики. Категориальные данные описаны с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц со-

пряженности выполнено с помощью критерия хи-квадрат Пирсона, количественных показателей с определением медианы (Me) и квартильных интервалов (Q25; Q75). Сравнение показателей проведено с использованием метода углового преобразования Фишера, критерия Манна – Уитни. Статистически значимыми считали различия при  $p \leq 0,05$  (ДИ 95 %).

В исследование были включены беременные, родильницы и роженицы с подтвержденной НКИ, поступившие и родоразрешенные в БУ «Окружная клиническая больница», подписавшие согласие на оказание медицинской помощи. Одобрение этического комитета Ханты-Мансийской государственной медицинской академии и администрации окружной клинической больницы на проведение исследования получено.

**Результаты и обсуждение.** Подгруппы пациенток различались по возрасту: в 1-й и 3-й подгруппах они были более молодыми ( $p_{1-2}=0,01^{**}$ ,  $p_{1-4}=0,04^*$ ,  $p_{2-3}=0,04^*$ ); были сопоставимы по началу половой жизни (17–19 лет), особенностям менструального цикла и репродуктивного анамнеза. При этом у каждой четвертой беременной позднего репродуктивного возраста (после 35 лет) в 2,5 раза чаще, чем у молодых женщин (до 35 лет), НКИ имела тяжелое течение.

Данные, полученные при анализе соматических заболеваний в анамнезе у беременных с НКИ, представлены в табл. 1.

Таблица 1  
Table 1

### Возраст и особенности соматического статуса беременных с COVID-19

#### Age and somatic status in pregnant women with COVID-19

Показатель Parameter	Подгруппы пациенток Subgroup				$\chi^2, p$
	IA (1-я волна) (n=11) Subgroup IA (1 <sup>st</sup> wave) (n=11)	IB (2-я волна) (n=37) Subgroup IB (2 <sup>nd</sup> wave) (n=37)	IB (3-я волна) (n=35) Subgroup IB (3 <sup>rd</sup> wave) (n=35)	IB (4-я волна) (n=65) Subgroup IB (4 <sup>th</sup> wave) (n=65)	
Возраст, лет Age, years	28,2 (23,5–32)	32,1 (29–35)	29,8 (26,5–34)	32,1 (29–35)	$p_{1-2}=0,01^*$ $p_{1-3}=0,43$ $p_{1-4}=0,04^*$ $p_{2-3}=0,04^*$ $p_{2-4}=0,86$ $p_{3-4}=0,08$

Показатель Parameter	Подгруппы пациенток Subgroup				$\chi^2$ , p
	IA (1-я волна) (n=11) Subgroup IA (1 <sup>st</sup> wave) (n=11)	IB (2-я волна) (n=37) Subgroup IB (2 <sup>nd</sup> wave) (n=37)	IB (3-я волна) (n=35) Subgroup IB (3 <sup>rd</sup> wave) (n=35)	II (4-я волна) (n=65) Subgroup II (4 <sup>th</sup> wave) (n=65)	
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	28,2 (24,1–32,9)	29,9 (25,9–32,4)	28,1 (24,2–30,8)	29 (25,6–32,8)	p <sub>1-2</sub> =0,27 p <sub>1-3</sub> =0,75 p <sub>1-4</sub> =0,45 p <sub>2-3</sub> =0,12 p <sub>2-4</sub> =0,73 p <sub>3-4</sub> =0,20
Экстрагенитальная патология, абс. (%) Extragenital pathology, abs. (%)	5 (45,5)	22 (59,5)	20 (57,1)	41 (63,1)	$\chi^2=7,81$ p <sub>1-2</sub> =0,41 p <sub>1-3</sub> =0,43 p <sub>1-4</sub> =0,26 p <sub>2-3</sub> =0,95 p <sub>2-4</sub> =0,71 p <sub>3-4</sub> =0,56
Заболевания ССС в анамнезе, абс. (%) History of cardiovascular diseases, abs. (%)	5 (45,5)	12 (32,4)	5 (14,3)	10 (15,4)	$\chi^2=7,81$ p <sub>1-2</sub> =0,42 p <sub>1-3</sub> =0,02* p <sub>1-4</sub> =0,02* p <sub>2-3</sub> =0,07 p <sub>2-4</sub> =0,04* p <sub>3-4</sub> =0,88
Заболевания мочеполовой системы в анамнезе, абс. (%) History of urogenital diseases, abs. (%)	2 (18,2)	13 (35,1)	14 (40,0)	13 (20,0)	$\chi^2=7,81$ p <sub>1-2</sub> =0,28 p <sub>1-3</sub> =0,18 p <sub>1-4</sub> =0,88 p <sub>2-3</sub> =0,67 p <sub>2-4</sub> =0,09 p <sub>3-4</sub> =0,03*
Заболевания ЖКТ в анамнезе, абс. (%) History of gastrointestinal diseases, abs. (%)	3 (27,3)	10 (27)	6 (17,1)	9 (13,8)	$\chi^2=7,81$ p <sub>1-2</sub> =0,98 p <sub>1-3</sub> =0,46 p <sub>1-4</sub> =0,25 p <sub>2-3</sub> =0,31 p <sub>2-4</sub> =0,1 p <sub>3-4</sub> =0,66
Заболевания эндокринной системы, абс. (%) Diseases of the endocrine system, abs. (%)	1 (9,1)	2 (5,4)	11 (31,4)	11 (16,9)	$\chi^2=7,81$ p <sub>1-2</sub> =0,65 p <sub>1-3</sub> =0,14 p <sub>1-4</sub> =0,51 p <sub>2-3</sub> =0,005** p <sub>2-4</sub> =0,09 p <sub>3-4</sub> =0,09

Показатель Parameter	Подгруппы пациенток Subgroup				$\chi^2, p$
	IA (1-я волна) (n=11) Subgroup IA (1 <sup>st</sup> wave) (n=11)	IB (2-я волна) (n=37) Subgroup IB (2 <sup>nd</sup> wave) (n=37)	IB (3-я волна) (n=35) Subgroup IB (3 <sup>rd</sup> wave) (n=35)	II (4-я волна) (n=65) Subgroup II (4 <sup>th</sup> wave) (n=65)	
Онкологические заболевания, абс. (%) Cancer diseases, abs. (%)	1 (9,1)	2 (5,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	$\chi^2=7,81$ $p_{1-2}=0,65$ $p_{1-3}=0,07$ $p_{1-4}=0,01^{**}$ $p_{2-3}=0,16$ $p_{2-4}=0,05^*$ $p_{3-4}=1$

**Примечание.** Здесь и далее различия показателей статистически значимы при: \* –  $p \leq 0,05$ ; \*\* –  $p \leq 0,01$ . ССС – сердечно-сосудистая система; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

**Note.** Hereinafter, the differences are statistically significant: \* $p=0.05$ ; \*\* $p \leq 0,01$ ; CVS – cardiovascular system; GIT – gastrointestinal tract.

Как следует из табл. 1, большинство пациенток не имело тяжелой соматической и коморбидной с осложнениями патологии. Заболевания сердечно-сосудистой системы, в частности варикозная болезнь вен нижних конечностей и артериальная гипертензия, существовавшая до беременности, выявлены у 21,6 % (n=32) женщин. У беременных из подгруппы IA частота заболеваний ССС была наибольшей (45,5 %) и имела статистически значимые отличия с пациентами как 3-й, так и 4-й волны ( $p_{1-3}=0,02^*$ ,  $p_{1-4}=0,02^*$ ). Во 2-й волне заболевания частота ССС у пациенток с НКИ также была высокой (32,4 %) и имела статистические отличия с пациентками 4-й волны эпидемии ( $p_{2-4}=0,04^*$ ).

Патология мочевыделительной системы была представлена хронической болезнью почек, инфекцией мочевыводящих путей, бессимптомной бактериурией и выявлена у 28,4 % (n=42) женщин. Наибольшее число беременных с заболеваниями мочевыделительной системы установлено в подгруппе IB – 40,0 % (n=14) со статистически значимыми отличиями от подгруппы II (13 %,  $p_{3-4}=0,03$ ).

Заболевания желудка и гепатобилиарной системы, в частности хронический гастрит, холецистит, описторхоз, гепатит С, гепатит неясной этиологии, отмечены всего в 18,9 % (n=28) случаев, без статистически значимых различий между подгруппами.

Эндокринно-ассоциированные заболевания в анамнезе были представлены гипотиреозом, гипертиреозом, узловым зобом, сахарным диабетом 1-го типа, ожирением и выявлены в 16,9 % (n=25) случаев. Наибольшее число беременных с болезнями эндокринной системы установлено в подгруппе IB – 31,4 % (n=14), наименьшее – в подгруппе IB – в 5,4 % (n=2),  $p_{2-3}=0,005^{**}$ .

Три пациентки (2,07 %) состояли на учете с хроническими онкологическими заболеваниями. Статистически значимые отличия выявлены между пациентами 1-й и 4-й ( $p_{1-4}=0,01^{**}$ ), 2-й и 4-й волнами ( $p_{2-4}=0,05^*$ ). Кроме того, в подгруппе II выявлен один случай (0,7 %) острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе.

Согласно данным, представленным в табл. 2, подгруппы по показателям акушерско-гинекологического анамнеза не различались.

Треть беременных имела аборт в анамнезе, 70–80 % женщин были рожавшими, каждая десятая имела 2 и более рубца на матке после кесарева сечения и в связи с этим нуждалась в родоразрешении оперативным путем.

Анализ особенностей течения НКИ у беременных основывался на наличии клинических симптомов, определении степени тяжести и прогресса заболевания, а также на результатах компьютерной томографии (КТ) на

момент поступления в стационар и в динамике болезни. При этом учитывались период заболевания, волна пандемии и предполагаемый возбудитель. Было установлено увеличение тяжести состояния пациенток при поступлении от 1-й к 4-й волне пандемии и рост числа заболевших и госпитализированных в ОКБ

г. Ханты-Мансийска (рис. 2). Показатель тяжести заболевания у беременных имел статистически значимые различия в 1-й и 2-й по отношению к 4-й волне инфекции внутри групп с легким, средним и тяжелым течением:  $p_{1-4}=0,036^*$ ,  $p_{2-4}=0,014^*$ .

Таблица 2

Table 2

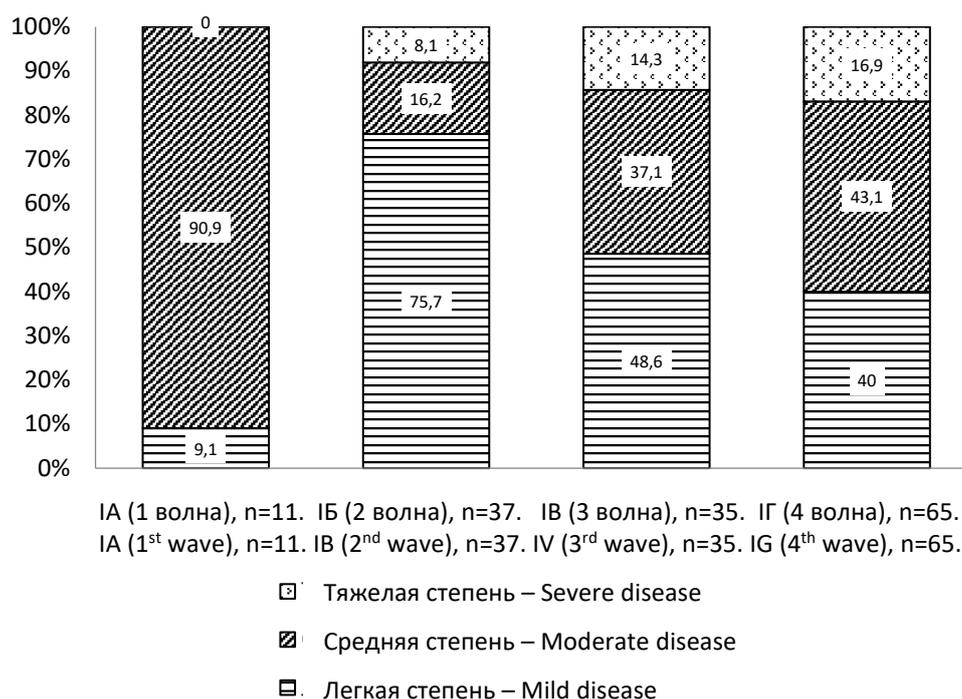
## Некоторые показатели акушерско-гинекологического анамнеза, абс. (%)

## Parameters of obstetric and gynecological history, abs. (%)

Показатель Parameter	Подгруппы Subgroup			
	IA (1-я волна) (n=11) Subgroup IA (1 <sup>st</sup> wave) (n=11)	IB (2-я волна) (n=37) Subgroup IB (2 <sup>nd</sup> wave) (n=37)	IB (3-я волна) (n=35) Subgroup IB (3 <sup>rd</sup> wave) (n=35)	IG (4-я волна) (n=65) Subgroup IG (4 <sup>th</sup> wave) (n=65)
Аборты в анамнезе History of abortions	3 (27,3)	15 (40,5)	11 (31,4)	29 (44,6)
Репродуктивные потери (самопроизвольный выкидыш, замершая беременность) Reproductive losses: spontaneous miscarriage, silent miscarriage	2 (18,2)	9 (24,3)	7 (20,0)	15 (23,1)
Роды, в т.ч.: Delivery, including:	8 (72,7)	31 (83,8)	28 (80,0)	50 (76,9)
срочные роды term birth	8 (72,7)	28 (75,7)	27 (77,1)	48 (73,8)
преждевременные роды preterm birth	0 (0,0)	3 (8,1)	1 (2,9)	2 (3,1)
Кесарево сечение, в т.ч.: Caesarean section, including	1 (9,1)	11 (29,7)	12 (34,3)	16 (24,6)
кесарево сечение и 1 рубец на матке Caesarean section and 1 uterine scar	0 (0,0)	7 (18,9)	8 (22,9)	11 (16,9)
кесарево сечение и 2 и более рубца на матке Caesarean section and 2 or more uterine scars	1 (9,1)	4 (10,8)	4 (11,4)	5 (7,7)
Презеклампсия средней и тяжелой степени, эклампсия в анамнезе History of moderate / severe pre-eclampsia or eclampsia	1 (9,1)	1 (2,7)	1 (2,9)	4 (6,1)

**Примечание.** При сравнении показателей акушерско-гинекологического анамнеза в зависимости от волны заболевания статистически значимых различий не выявлено ( $p>0,05$ ) (используемый метод –  $\chi^2$  Пирсона).

**Note.** No statistically significant differences were found for obstetric and gynecological history parameters during 1<sup>st</sup>, 2<sup>nd</sup>, 3<sup>rd</sup> and 4<sup>th</sup> waves,  $p>0.05$  (Pearson's  $\chi^2$  test).



**Рис. 2.** Степень тяжести заболевания у беременных с COVID-19 при поступлении в стационар в зависимости от волны пандемии.

**Примечание.** Различия статистически значимы внутри групп с легким, средним и тяжелым течением:  $p_{1-4}=0,036^*$ ,  $p_{2-4}=0,014^*$

**Fig. 2.** Disease severity in hospitalized pregnant women with COVID-19, depending on the pandemic wave.

**Note.** The differences are statistically significant in the group as a whole,  $p=0,003^{**}$ .

The differences are statistically significant in the groups with mild, moderate and severe disease progression,  $p_{1-4}=0,036^*$ ,  $p_{2-4}=0,014^*$

У беременных западной зоны Ханты-Мансийского автономного округа – Югры, госпитализированных и родоразрешенных в ОКБ г. Ханты-Мансийска, легкую форму заболевания имели 54,7 %, среднетяжелую – 32,4 %, тяжелую и крайне тяжелую – 12,8 %. При этом наблюдалось увеличение среднетяжелых и тяжелых форм по мере прогрессирования заболевания по времени эпидемиологического процесса.

В первую волну пандемии у 90,9 % пациенток НКИ протекала в легкой форме. В 1-ю, 2-ю и 3-ю волны ухудшение состояния не наблюдалось у 100,0, 81,1 и 88,6 % женщин. В 4-ю волну распространения инфекции число беременных с прогрессом заболевания и развитием его осложнений (33,8 % (n=22)) превышало показатели предыдущих волн соответственно в 1,5, 1,2 и 1,3 раза без статистически значимых различий от волны к волне.

Клинические симптомы инфекции (более 15), описанные в литературе, были у всех

пациенток. Но только в 3-ю и 4-ю волны наблюдались такие симптомы, как фебрильная гипертермия – у 20 % (n=7) и 30,8 % (n=20) ( $p_{1-4}=0,03^*$ ) и сухой кашель – у 57,1 % (n=20) и 49,2 % (n=32) ( $p_{1-3}=0,02^*$ ;  $p_{2-3}=0,003^{**}$ ;  $p_{2-4}=0,007^{**}$ ).

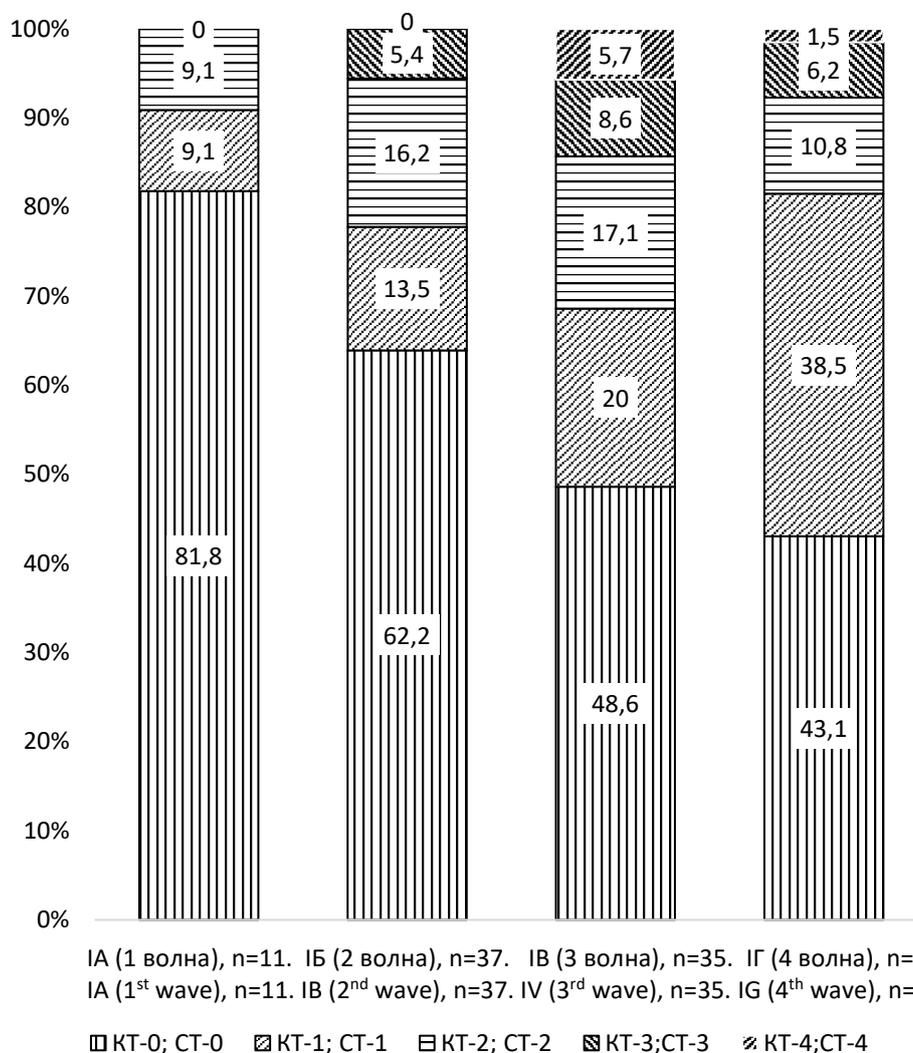
Тяжесть заболевания у беременных была подтверждена результатами КТ (рис. 3). При этом не имели пневмонии (КТ-0) в разные волны эпидемии 81,8 % (n=9), 62,2 % (n=23), 48,6 % (n=17), 43,1 % (n=28) пациенток соответственно, со статистически значимыми снижением случаев от 1-й к 4-й волне ( $p_{1-4}=0,01^{**}$ ).

КТ-признаки пневмонии имели беременные с НКИ во всех подгруппах – 18,2 % (n=2), 36,8 % (n=13), 51,4 % (n=18), 56,9 % (n=37) соответственно ( $p_{1-4}=0,01^{**}$ ;  $p_{2-4}=0,03^*$ ). При этом только при КТ-1 получены статистически значимые отличия:  $p_{2-4}=0,008^{**}$ .

Осложненное течение пневмонии имели беременные IB, IV и IG подгрупп – 13,5 % (n=5), 22,9 % (n=8), 13,8 % (n=9), с наибольшей ча-

стотой осложнений у пациенток 3-й волны инфекции, без статистически значимых различий между подгруппами исследования. Часть этих женщин были переведены на искусствен-

ную вентиляцию легких (ИВЛ) – соответственно 10,8 % (n=4), 14,3 % (n=5), 7,7 % (n=5) (без статистических различий между подгруппами).



**Рис. 3.** Результаты компьютерной томографии легких у госпитализированных беременных с COVID-19 в ОКБ г. Ханты-Мансийска.

**Примечание.** Различия статистически значимы при КТ-0 ( $p_{1-4}=0,01^{**}$ ) и КТ-1 ( $p_{2-4}=0,008^{**}$ )

**Fig. 3.** Chest CT results in hospitalized pregnant women with COVID-19, Khanty-Mansiysk Regional Hospital.

**Note.** The differences are statistically significant for CT-0,  $p_{1-4}=0,01^{**}$ , and CT-1,  $p_{2-4}=0,008^{**}$

Частота осложнений, развившихся во время настоящей беременности у пациенток с НКИ, представлена в табл. 3.

Наиболее часто встречающимся осложнением гестации во всех подгруппах исследования являлась анемия; частота ее развития составляла от 50,8 % до 74,3 %. В подгруппе IB (3-я волна) число беременных с анемией было наибольшим (74,3 %), у 11,4 % ( $p_{3-4}=0,03^{*}$ ) ане-

мия носила среднетяжелое и тяжелое течение.

Гестационный сахарный диабет и гестационная артериальная гипертензия (АГ) наиболее часто выявлялись в подгруппе IA у беременных с легким течением НКИ ( $p>0,5$ ).

Умеренная преэклампсия отмечалась только у беременных подгрупп IB и IG – в 2,7 % (n=1) и 1,5 % (n=1) случаев; при этом ее показатель был ниже среднепопуляционного.

Таблица 3

Table 3

## Некоторые особенности течения беременности у пациенток с COVID-19, абс. (%)

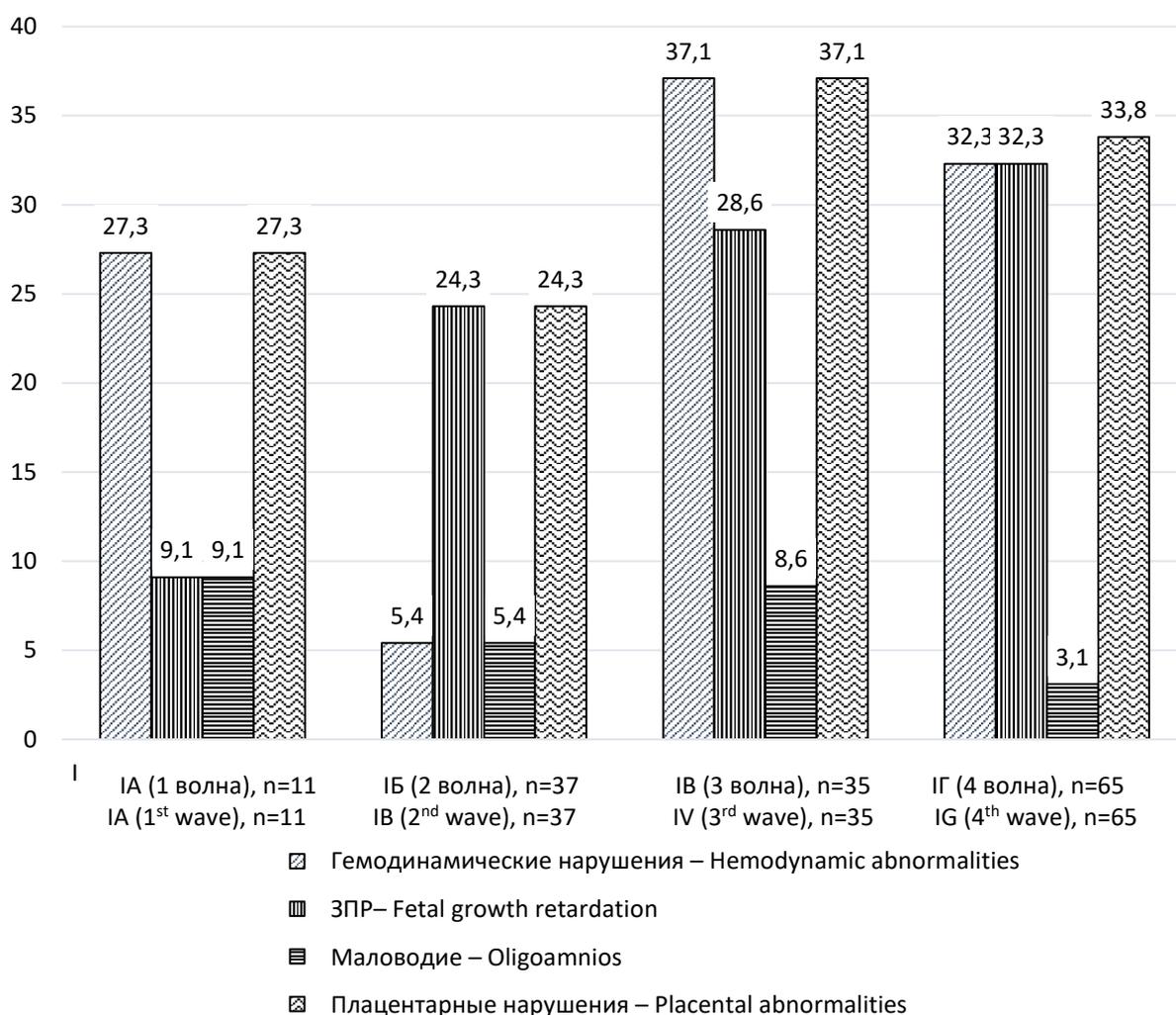
## Characteristics of pregnancy progress in patients with COVID-19, abs (%)

Показатель Parameter	Подгруппы Subgroup				$\chi^2$ , p
	IA (1-я волна) (n=11) Subgroup IA (1 <sup>st</sup> wave) (n=11)	IB (2-я волна) (n=37) Subgroup IB (2 <sup>nd</sup> wave) (n=37)	IB (3-я волна) (n=35) Subgroup IB (3 <sup>rd</sup> wave) (n=35)	II (4-я волна) (n=65) Subgroup II (4 <sup>th</sup> wave) (n=65)	
Гестационный СД Gestational Diabetes Mellitus	4 (36,4)	10 (27)	6 (17,1)	19 (29,2)	$\chi^2=7,81$ p <sub>1-2</sub> =0,55 p <sub>1-3</sub> =0,17 p <sub>1-4</sub> =0,63 p <sub>2-3</sub> =0,31 p <sub>2-4</sub> =0,81 p <sub>3-4</sub> =0,18
Гестационная АГ Gestational hypertension	1 (19,1)	2 (5,4)	1 (2,9)	7 (10,8)	$\chi^2=7,81$ p <sub>1-2</sub> =0,65 p <sub>1-3</sub> =0,37 p <sub>1-4</sub> =0,86 p <sub>2-3</sub> =0,52 p <sub>2-4</sub> =0,35 p <sub>3-4</sub> =0,16
ИМВП во время беременности UTI during pregnancy	2 (18,2)	7 (18,9)	8 (22,9)	15 (23,1)	$\chi^2=7,81$ p <sub>1-2</sub> =0,95 p <sub>1-3</sub> =0,74 p <sub>1-4</sub> =0,71 p <sub>2-3</sub> =0,68 p <sub>2-4</sub> =0,62 p <sub>3-4</sub> =0,98
Анемия во время беременности Anemia during pregnancy	7 (63,6)	26 (70,3)	26 (74,3)	33 (50,8)	$\chi^2=7,81$ p <sub>1-2</sub> =0,65 p <sub>1-3</sub> =0,49 p <sub>1-4</sub> =0,43 p <sub>2-3</sub> =0,7 p <sub>2-4</sub> =0,056 p <sub>3-4</sub> =0,02*
в т.ч. анемия средней и тяжелой степени Including moderate to severe anemia	0 (0,0)	2 (5,4)	4 (11,4)	1 (1,5)	$\chi^2=7,81$ p <sub>1-2</sub> =0,43 p <sub>1-3</sub> =0,24 p <sub>1-4</sub> =0,67 p <sub>2-3</sub> =0,35 p <sub>2-4</sub> =0,26 p <sub>3-4</sub> =0,03*

**Примечание.** ИМВП – инфекция мочевыводящих путей.

**Note.** The differences are statistically significant, \*p=0.05. UTI – urinary tract infection.

Частота развития плацентарных нарушений и их клинических проявлений представлена на рис. 4.



**Рис. 4.** Частота развития плацентарных нарушений и их клинических проявлений у пациенток с COVID-19.

**Примечание.** Частота гемодинамических нарушений статистически значимо различалась:  $p_{2-3}=0,02^*$ ,  $p_{2-4}=0,003^{**}$ . ЗРП – задержка роста плода

**Fig. 4.** Frequency of placental abnormalities and their clinical manifestations in patients with COVID-19.

**Note.** The differences are statistically significant,  $p_{2-3}=0.02^*$ ,  $p_{2-4}=0.003^{**}$

Наибольшее число случаев плацентарных нарушений отмечалось в подгруппах IB (37,1 %) и IG (33,8 %), в этих же условиях наиболее часто выявлялась задержка роста плода (28,6 % и 32,3 %). В подгруппе IB плацентарные нарушения у всех пациенток развивались после 32 нед. беременности, что не ис-

ключает влияния COVID-19 на формирование патологии. В подгруппе IG плацентарные нарушения выявлялись как на ранних, так и на поздних сроках беременности.

Исходы беременностей у женщин, перенесших НКИ, представлены в табл. 4.

Таблица 4  
Table 4Исходы беременностей у пациенток с COVID-19, абс. (%)  
Pregnancy outcomes in patients with COVID-19, abs (%)

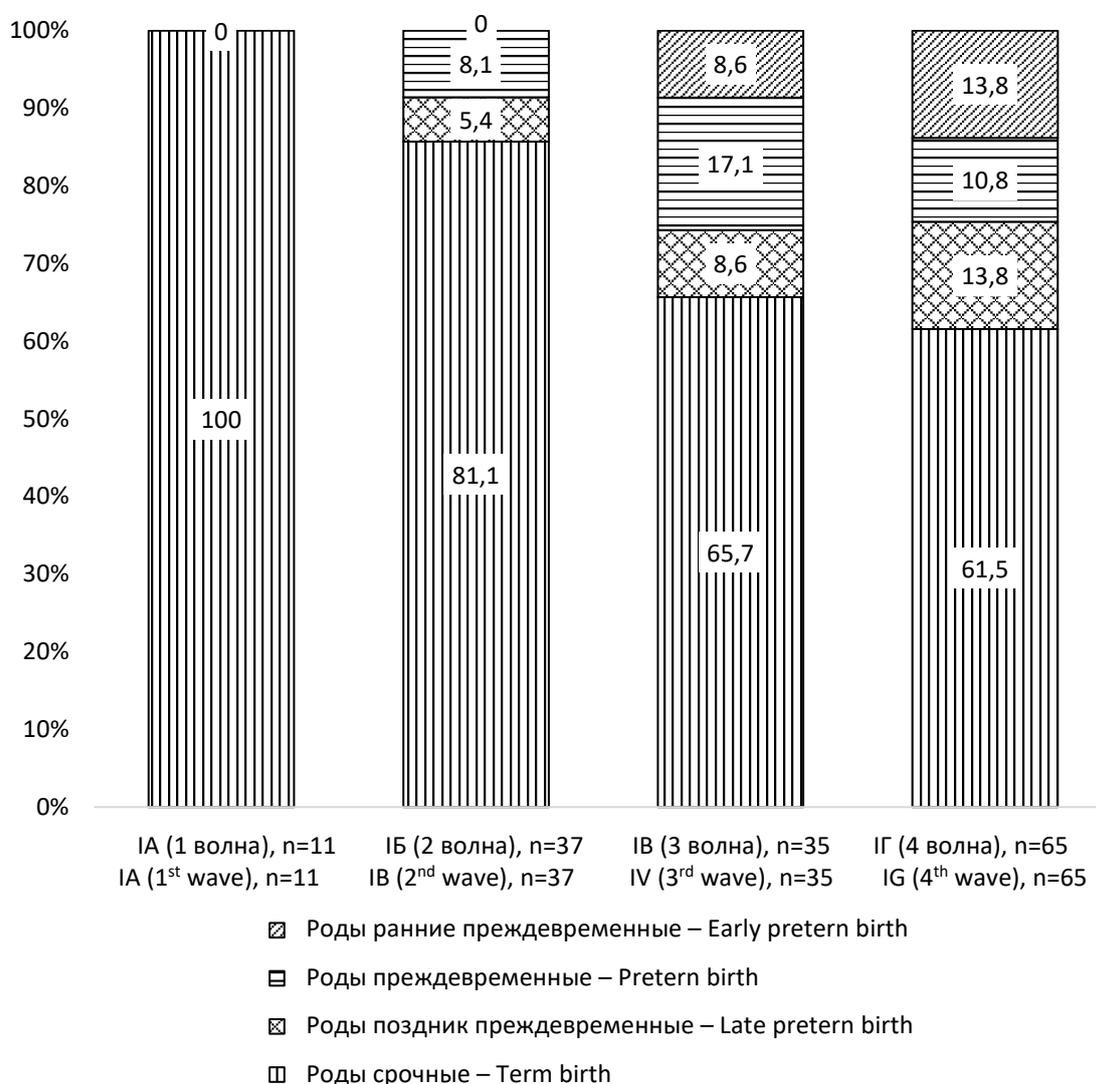
Показатель Parameter	Подгруппы Subgroup				p
	IA (1-я волна) (n=11) Subgroup IA (1 <sup>st</sup> wave) (n=11)	IB (2-я волна) (n=37) Subgroup IB (2 <sup>nd</sup> wave) (n=37)	IB (3-я волна) (n=35) Subgroup IB (3 <sup>rd</sup> wave) (n=35)	II (4-я волна) (n=65) Subgroup II (4 <sup>th</sup> wave) (n=65)	
Самопроизвольные роды Spontaneous delivery	8 (72,7)	14 (37,8)	13 (37,1)	27 (41,5)	p <sub>1-2</sub> =0,04* p <sub>1-3</sub> =0,03* p <sub>1-4</sub> =0,55 p <sub>2-3</sub> =0,95 p <sub>2-4</sub> =0,71 p <sub>3-4</sub> =0,66
Преждевременные роды Preterm birth	0 (0,0)	7 (18,9)	12 (34,3)	25 (38,5)	p <sub>1-2</sub> =0,06 p <sub>1-3</sub> =0,02* p <sub>1-4</sub> =0,01** p <sub>2-3</sub> =0,52 p <sub>2-4</sub> =0,04* p <sub>3-4</sub> =0,95
Кесарево сечение, в т.ч.: Caesarean section, including:	3 (27,3)	23 (62,2)	22 (62,9)	38 (58,5)	p <sub>1-2</sub> =0,04* p <sub>1-3</sub> =0,03* p <sub>1-4</sub> =0,055 p <sub>2-3</sub> =0,95 p <sub>2-4</sub> =0,71 p <sub>3-4</sub> =0,66
плановое КС Planned C-section	0 (0,0)	5 (13,5)	3 (8,6)	2 (3,1)	p <sub>1-2</sub> =0,19 p <sub>1-3</sub> =0,31 p <sub>1-4</sub> =0,55 p <sub>2-3</sub> =0,5 p <sub>2-4</sub> =0,04* p <sub>3-4</sub> =0,23
экстренное КС Emergency C-section	3 (27,3)	18 (48,6)	19 (54,3)	36 (55,4)	p <sub>1-2</sub> =0,21 p <sub>1-3</sub> =0,11 p <sub>1-4</sub> =0,08 p <sub>2-3</sub> =0,63 p <sub>2-4</sub> =0,51 p <sub>3-4</sub> =0,91
Раннее массивное послеродовое кровотечение Early postpartum haemorrhage	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (3,1)	p <sub>1-2</sub> =1 p <sub>1-3</sub> =1 p <sub>1-4</sub> =0,55 p <sub>2-3</sub> =1 p <sub>2-4</sub> =0,28 p <sub>3-4</sub> =0,29

Раннее массивное послеродовое кровотечение, которое развилось у пациенток в 4-й волне пандемии (n=2), удалось остановить выполнением поэтапного гемостаза, завершившегося гистерэктомией.

По полученным в исследовании данным, доля ПР (в сроках 22–36 нед.) у пациенток с НКИ составила 0,0 % (n=0), 18,9 % (n=7), 34,3 % (n=12), 38,5 % (n=25) и увеличивалась от 2-й к 4-й волне заболеваемости, со статистическими отличиями в группах исследования (рис. 5). При этом срок завершения гестации в 4-ю волну составил в среднем

36,8 (35,1–39,4) нед. и был наименьшим (табл. 5). Данный показатель закономерно коррелировал с массой плода при рождении – в среднем 2890 (2227–3484) г и с показателем перевода новорожденных в отделение реанимации и интенсивной терапии: 9,1 % (n=1), 5,4 % (n=2), 28,6 % (n=10) и 26,2 % (n=17) соответственно;  $p_{2-3}=0,009^{**}$ ,  $p_{2-4}=0,01^{**}$ .

Вирус в содержимом ротоглотки новорожденного и в плаценте, несмотря на разобщение матери и ребенка, выявлен в одном случае (2,7 %).



**Рис. 5.** Частота и структура преждевременных родов у пациенток с COVID-19.

**Примечание.** Отмечались статистически значимые отличия между подгруппами в частоте срочных родов:  $p_{1-3}=0,02^*$ ,  $p_{1-4}=0,001^{**}$ ,  $p_{2-4}=0,04^*$ ; в частоте преждевременных родов (срок 32–33 нед.):  $p_{2-3}=0,009^{**}$ ,  $p_{2-4}=0,03^*$

**Fig. 5.** Frequency and pattern of preterm birth in patients with COVID-19.

**Note.** The differences are statistically significant for subgroups in the frequency of term deliveries  $p_{1-3}=0.02^*$ ,  $p_{1-4}=0.001^{**}$ ,  $p_{2-4}=0.04^*$ ; and preterm births (32–33 weeks):  $p_{2-3}=0.009^{**}$ ,  $p_{2-4}=0.03^*$

Таблица 5

Table 5

## Анализ срока беременности, веса новорожденного и его состояния при рождении от матерей с COVID-19

## Gestational age, weight and birth status in newborns born to COVID-19 mothers

Показатель Parameter	Подгруппы Subgroup				p
	IA (1-я волна) (n=11) Subgroup IA (1 <sup>st</sup> wave) (n=11)	IB (2-я волна) (n=37) Subgroup IB (2 <sup>nd</sup> wave) (n=37)	IB (3-я волна) (n=35) Subgroup IB (3 <sup>rd</sup> wave) (n=35)	II (4-я волна) (n=65) Subgroup II (4 <sup>th</sup> wave) (n=65)	
Срок при рождении, нед. Term at birth, weeks	39,7 (39,3–40,1)	38,4 (38–40,2)	37 (33,75–40,0)	36,8 (35,1–39,4)	p <sub>1-2</sub> =0,67 p <sub>1-3</sub> =0,08* p <sub>1-4</sub> =0,09** p <sub>2-3</sub> =0,056 p <sub>2-4</sub> =0,52 p <sub>3-4</sub> =0,29
Вес плода, г Newborn weight, grams	3513 (3227–3940)	3204 (2836–3770)	3009 (2571,5–3602)	2890 (2227–3484)	p <sub>1-2</sub> =0,76 p <sub>1-3</sub> =0,03* p <sub>1-4</sub> =0,01** p <sub>2-3</sub> =0,056 p <sub>2-4</sub> =0,052 p <sub>3-4</sub> =0,07
Перевод в ОРИТН, чел. (%) Transfer to neonatal ICU, abs. (%)	1 (9,1)	2 (5,4)	10 (28,6)	17 (26,2)	$\chi^2=7,81$ p <sub>1-2</sub> =0,65 p <sub>1-3</sub> =0,18 p <sub>1-4</sub> =0,21 p <sub>2-3</sub> =0,009** p <sub>2-4</sub> =0,01** p <sub>3-4</sub> =0,79

**Примечание.** ОРИТН – отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных.

**Note.** The differences are statistically significant, \*p=0.05; \*\*p≤0.01; ICU – intensive care unit.

У ряда женщин послеродовой период протекал с септическими осложнениями. Показатели послеродового эндометрита преобладали у пациенток 3-й и 4-й волн пандемии и составляли соответственно 9,1 % (n=6) и 7,2 % (n=3), p>0,05.

**Заключение.** Таким образом, НКИ является фактором риска материнской смерти, что подтверждается ростом ее показателей в РФ в целом и Ханты-Мансийском автономном округе – Югре в частности в 2021 г. На фоне пандемии НКИ в перинатальном центре города Ханты-Мансийска в 2021 г. отмечена высокая доля женщин с критическими акушерскими со-

стояниями, развившимися на фоне осложнений COVID-19 и сепсиса (41,1 % и 7,8 %).

У пациенток с COVID-19, штаммами вируса предположительно «Дельта» и «Омикрон», установлено статистически значимое увеличение частоты следующих осложнений беременности и родов: анемия (74,3 % и 50,8 %), плацентарные нарушения (37,1 % и 33,8 %), задержка роста плода (28,6 % и 32,3 %), преждевременные роды (34,3 % и 38,5 %), низкий срок родоразрешения (в среднем 37 и 36,8 нед.), а также наихудшие показатели состояния новорожденных детей при рождении (перевод в отделение реанимации 28,6 % и 26,2 % детей).

НКИ у беременных протекала в легкой (54,7 %), средней (32,4 %) и тяжелой (12,8 %) формах с увеличением частоты встречаемости среднетяжелой и тяжелой форм в динамике эпидемиологического процесса.

В связи с вышесказанным, проведение в период эпидемии COVID-19 организационных

мероприятий, включающих своевременную госпитализацию беременных с НКИ в медицинские организации 3-го уровня, в которых существует реальная возможность оказания качественной медицинской помощи, способствует снижению материнской, перинатальной и младенческой заболеваемости и смертности.

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

### Литература

1. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (Covid-19). Версия 14 (27.12.2021). URL: [https://xn-80aesfpebagmfblc0a.xn-p1ai/ai/doc/1213/attach/vmr\\_COVID-19\\_V14\\_27-12-2021.pdf](https://xn-80aesfpebagmfblc0a.xn-p1ai/ai/doc/1213/attach/vmr_COVID-19_V14_27-12-2021.pdf) (дата обращения: 11.05.2022).
2. Методические рекомендации МЗ РФ. Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Версия 3 (25.01.2021). URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/400137337> (дата обращения: 11.05.2022).
3. Liu D., Li L., Wu X., Zheng D., Wang J., Yang L., Zheng C. Pregnancy and Perinatal Outcomes of Women With Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Preliminary Analysis. *AJR Am J. Roentgenol.* 2020; 215 (1): 127–132. DOI: 10.2214/AJR.20.23072.
4. Филиппов О.С., Гусева Е.В. Материнская смертность в Российской Федерации в 2020 году: первый год пандемии COVID-19. *Проблемы репродукции.* 2022; 28 (1): 8–28.
5. Демин Е.А., ред. Демографические процессы в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре за 2021 год (статистические материалы). Ханты-Мансийск; 2022. 25.
6. Курцер М.А. Опыт ведения беременности и родов у пациенток с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). *StatusPraesens.* 2021; 12: 17–19.
7. Белокрыницкая Т.Е., Артымук Н.В., Филиппов О.С., Фролова Н.И. Течение и исходы новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных: эпидемиологическое исследование в Сибири и на Дальнем Востоке. *Гинекология.* 2021; 23 (1): 43–47. DOI: 10.26442/20795696.2021.1.200639.
8. Мальгина Г.Б., Дьякова М.М., Бычкова С.В., Пепеляева Н.А. Особенности клинических проявлений легких и среднетяжелых форм новой коронавирусной инфекции у беременных в динамике эпидемиологического процесса. *Акушерство и гинекология.* 2022; 3: 23–31. URL: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.3.23-31> (дата обращения: 11.05.2022).
9. Доброхотова Ю.Э., Гуменюк Л.Н., Пучкина Г.А., Михайличенко В.Ю. Осложнения и исходы беременности у женщин с COVID-19. *Акушерство и гинекология.* 2022; 3: 32–38. URL: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.3.32-38> (дата обращения: 11.05.2022).
10. Papanou M., Papaioannou M., Petta A., Routsis E. Maternal and neonatal characteristics and Outcomes of COVID-19 in pregnancy: An overview of systematic reviews. *Int. J. Environ. Res. Public. Health.* 2021; 18 (2): 596. URL: <https://dx.doi.org/10.3390/ijerph18020596> (дата обращения: 11.05.2022).
11. Chen H., Guo J., Wang C., Luo F. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet.* 2020; 395 (10226): 809–815. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30360-3.
12. Yassa M., Mutlu M.A., Birol P., Kuzan T.Y. Lung ultrasonography in pregnant women during the COVID-19 pandemic: an interobserver agreement study among obstetricians. URL: <https://doi.org/10.14366/usg.20084> (дата обращения: 11.05.2022).
13. Diriba K., Awulachew E., Getu E. The effect of coronavirus infection (SARS-CoV-2, MERS-CoV, and SARS-CoV) during pregnancy and the possibility of vertical maternal-fetal transmission: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Med. Res.* 2020; 25 (1): 39. DOI: 10.1186/s40001-020-00439-w.
14. Jafari M., Pormohammad A., Sheikh Neshin S.A., Ghorbani S. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2021; 31 (5): 1–16. DOI: 10.1002/rmv.2208.

15. Di Mascio D., Khalil A., Saccone G., Rizzo G. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol MFM.* 2020; 2 (2): 100107. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2020.100107.
16. Митьковская Н.П., Карпов И.А., Арутюнов Г.П., Григоренко Е.А. Коронавирусная инфекция COVID-19 (обзор международных научных данных). *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски.* 2020; 4 (1): 784–815.
17. Yan J., Guo J., Fan C., Juan J. Coronavirus disease 2019 in pregnant women: a report based on 116 cases. *Am. J. Obstet Gynecol.* 2020; 223 (1): 111.e1–111.e14. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.04.014.

Поступила в редакцию 24.08.2022; принята 04.10.2022.

#### Авторский коллектив

**Каспарова Анжелика Эдуардовна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и онкологии, БУ ВО «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия». 628011, Россия, г. Ханты-Мансийск, ул. Мира, 40; e-mail: anzkasparova@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7665-2249>.

**Кутефа Елена Ивановна** – врач – акушер-гинеколог, главный врач, БУ «Окружная клиническая больница». 628011, Россия, г. Ханты-Мансийск, ул. Калинина, 40; e-mail: hospital@okbhmao.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-2946-0249>.

**Васильковская Елена Николаевна** – заместитель руководителя по акушерству и гинекологии, БУ «Окружная клиническая больница». 628011, Россия, г. Ханты-Мансийск, ул. Калинина, 40; e-mail: vasilkovskaya.e.n@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1586-0532>.

**Чегус Лариса Алексеевна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства, гинекологии и онкологии, БУ ВО «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия». 628011, Россия, г. Ханты-Мансийск, ул. Мира, 40; e-mail: la.chegus@hmgma.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6711-1563>.

**Чёрная Екатерина Евгеньевна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства, гинекологии и онкологии, БУ ВО «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия». 628011, Россия, г. Ханты-Мансийск, ул. Мира, 40; e-mail: chyornayaekaterina@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9899-3279>.

**Реутова Ирина Евгеньевна** – ординатор кафедры акушерства, гинекологии и онкологии, БУ ВО «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия». 628011, Россия, г. Ханты-Мансийск, ул. Мира, 40; e-mail: 97ermakova@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6791-7647>.

**Реутов Дмитрий Вячеславович** – врач – акушер-гинеколог, БУ «Окружная клиническая больница». 628011, Россия, г. Ханты-Мансийск, ул. Калинина, 40; e-mail: reutov.d1@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2672-1426>.

#### Образец цитирования

Каспарова А.Э., Кутефа Е.И., Васильковская Е.Н., Чегус Л.А., Чёрная Е.Е., Реутова И.Е., Реутов Д.В. Осложнения гестации и особенности течения родов у беременных с новой коронавирусной инфекцией, родоразрешенных в окружной клинической больнице города Ханты-Мансийска. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2022; 4: 74–92. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-4-74-92.

## PREGNANCY COMPLICATIONS AND MODE OF DELIVERY IN COVID-19 WOMEN PERFORMING DELIVERY IN THE DISTRICT CLINICAL HOSPITAL IN KHANTY-MANSIYSK

A.E. Kasparova<sup>1</sup>, E.I. Kutefa<sup>2</sup>, E.N. Vasil'kovskaya<sup>2</sup>, L.A. Chegus<sup>1</sup>,  
E.E. Chernaya<sup>1</sup>, I.E. Reutova<sup>1</sup>, D.V. Reutov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia;

<sup>2</sup> District Clinical Hospital, Khanty-Mansiysk, Russia

*The aim of the study is to assess the frequency of pregnancy complications and the mode of delivery in COVID-19 women performing delivery in the district clinical hospital in the city of Khanty-Mansiysk. Materials and Methods. The authors retrospectively analyzed 148 medical histories of COVID-19 women, who delivered in Khanty-Mansiysk perinatal center. All patient medical records were divided into 4 subgroups depending on the delivery term, and 3 subgroups depending on the disease severity. Statistical analysis was carried out using analytics software packages Statistica 10 (USA) and StatTech v. 2.8.4 (Stattech, Russia, 2020). Given group heterogeneity, non-parametric statistical methods were used to calculate quantitative and qualitative parameters. Fisher Z transformation and the Mann-Whitney test were used to compare the parameters. Differences were considered statistically significant at  $p \leq 0.05$ , CI 95 %. Results. In all subgroups the most common pregnancy complication in COVID-19 patients was anemia. It was observed in 50.8 % to 74.3 % of cases. The maximum incidence of moderate preeclampsia was 2.7 %, that is below the average population value. Most placental abnormalities were detected in subgroups of women who gave birth during 3<sup>rd</sup> and 4<sup>th</sup> waves of COVID-19 (37.1 % and 33.8 % respectively). In the same subgroups, fetal growth retardation (28.6 % and 32.3 %), statistically significant increase in the proportion of preterm births (34.3 % and 38.5 %) and transfers to the neonatal intensive care unit (28.6 % and 26.2 %) were often observed.*

**Key words:** COVID-19, pregnancy complications, preterm birth, placental abnormalities, fetal growth retardation, Caesarean section.

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

### References

1. *Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infektsii (Covid-19)*. Versiya 14 (27.12.2021) [Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (Covid-19). Version 14 (12/27/2021)]. Available at: [https://xn-80aefp-bagmfblc0a.xn-p1ai/ai/doc/1213/attach/vmr\\_COVID-19\\_V14\\_27-12-2021.pdf](https://xn-80aefp-bagmfblc0a.xn-p1ai/ai/doc/1213/attach/vmr_COVID-19_V14_27-12-2021.pdf) (accessed: May 11, 2022) (in Russian).
2. *Metodicheskie rekomendatsii MZ RF. Organizatsiya okazaniya meditsinskoy pomoshchi beremennym, rozhenitsam, rodil'nitsam i novorozhdennym pri novoy koronavirusnoy infektsii COVID-19*. Versiya 3 (25.01.2021). [Methodological recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Organization of medical care for pregnant women, women in childbirth, puerperas and newborns with a new coronavirus infection COVID-19. Version 3 (01/25/2021)]. Available at: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/400137337> (accessed: May 11, 2022) (in Russian).
3. Liu D., Li L., Wu X., Zheng D., Wang J., Yang L., Zheng C. Pregnancy and Perinatal Outcomes of Women With Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Preliminary Analysis. *AJR Am J. Roentgenol.* 2020; 215 (1): 127–132. DOI: 10.2214/AJR.20.23072.
4. Filippov O.S., Guseva E.V. Materinskaya smertnost' v Rossiyskoy Federatsii v 2020 godu: pervyy god pandemii COVID-19 [Maternal mortality in the Russian Federation in 2020: The first year of pandemic]. *Problemy reproduktivnoy meditsiny*. 2022; 28 (1): 8–28 (in Russian).
5. Demin E.A., red. *Demograficheskie protsessy v Khanty-Mansiyskom avtonomnom okruge – Yugre za 2021 god (statisticheskie materialy)* [Demographic processes in the Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Yugra in 2021 (statistical data)]. Khanty-Mansiysk; 2022. 25 (in Russian).
6. Kurtser M.A. Opyt vedeniya beremennosti i rodov u patsientok s novoy koronavirusnoy infektsiey (COVID-19) [Managing pregnancy and childbirth in patients with novel coronavirus infection (COVID-19)]. *StatusPraesens*. 2021; 12: 17–19 (in Russian).

7. Belokrinitskaya T.E., Artymuk N.V., Filippov O.S., Frolova N.I. Techenie i iskhody novoy koronavirusnoy infektsii COVID-19 u beremennykh: epidemiologicheskoe issledovanie v Sibiri i na Dal'nem Vostoke [Clinical course, maternal and neonatal outcomes of COVID-19 infection in pregnancy: An epidemiological study in Siberia and the Far East]. *Ginekologiya*. 2021; 23 (1): 43–47. DOI: 10.26442/20795696.2021.1.200639 (in Russian).
8. Mal'gina G.B., D'yakova M.M., Bychkova S.V., Pepelyaeva N.A. Osobennosti klinicheskikh proyavleniy legkikh i srednetyazhelykh form novoy koronavirusnoy infektsii u beremennykh v dinamike epidemicheskogo protsessa [Clinical manifestations of mild and moderate novel coronavirus disease in pregnant women in epidemic dynamics]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2022; 3: 23–31. Available at: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.3.23-31> (accessed: May 11, 2022) (in Russian).
9. Dobrokhotova Yu.E., Gumenyuk L.N., Puchkina G.A., Mikhaylichenko V.Yu. Oslozhneniya i iskhody beremennosti u zhenshchin s COVID-19 [Pregnancy complications and outcomes in women with COVID-19]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2022; 3: 32–38. Available at: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.3.32-38> (accessed: May 11, 2022) (in Russian).
10. Papapanou M., Papaioannou M., Petta A., Routsis E. Maternal and neonatal characteristics and Outcomes of COVID-19 in pregnancy: An overview of systematic reviews. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021; 18 (2): 596. Available at: <https://dx.doi.org/10.3390/ijerph18020596> (accessed: May 11, 2022).
11. Chen H., Guo J., Wang C., Luo F. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet*. 2020; 395 (10226): 809–815. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30360-3.
12. Yassa M., Mutlu M.A., Birol P., Kuzan T.Y. *Lung ultrasonography in pregnant women during the COVID-19 pandemic: an interobserver agreement study among obstetricians*. Available at: <https://doi.org/10.14366/usg.20084> (accessed: May 11, 2022).
13. Diriba K., Awulachew E., Getu E. The effect of coronavirus infection (SARS-CoV-2, MERS-CoV, and SARS-CoV) during pregnancy and the possibility of vertical maternal-fetal transmission: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Med. Res*. 2020; 25 (1): 39. DOI: 10.1186/s40001-020-00439-w.
14. Jafari M., Pormohammad A., Sheikh Neshin S.A., Ghorbani S. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2021; 31 (5): 1–16. DOI: 10.1002/rmv.2208.
15. Di Mascio D., Khalil A., Saccone G., Rizzo G. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol MFM*. 2020; 2 (2): 100107. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2020.100107.
16. Mit'kovskaya N.P., Karpov I.A., Arutyunov G.P., Grigorenko E.A. Koronavirusnaya infektsiya COVID-19 (obzor mezhdunarodnykh nauchnykh dannykh) [COVID-19 coronavirus infection (overview of international research data)]. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski*. 2020; 4 (1): 784–815 (in Russian).
17. Yan J., Guo J., Fan C., Juan J. Coronavirus disease 2019 in pregnant women: a report based on 116 cases. *Am. J. Obstet Gynecol*. 2020; 223 (1): 111.e1–111.e14. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.04.014.

*Received 24 August 2022; accepted 04 October 2022.*

### Information about the authors

**Kasparova Anzhelika Eduardovna**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Chair of Obstetrics, Gynecology and Oncology, Khanty-Mansiysk State Medical Academy. 628011, Russia, Khanty-Mansiysk, Mira St., 40; e-mail: [anzkasparova@yandex.ru](mailto:anzkasparova@yandex.ru), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7665-2249>.

**Kutefa Elena Ivanovna**, Obstetrician-Gynecologist, Head Physician, District Clinical Hospital. 628011, Russia, Khanty-Mansiysk, Kalinin St., 40; e-mail: [hospital@okbhmao.ru](mailto:hospital@okbhmao.ru), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-2946-0249>.

**Vasil'kovskaya Elena Nikolaevna**, Deputy Director for Obstetrics and Gynecology, District Clinical Hospital. 628011, Russia, Khanty-Mansiysk, Kalinin St., 40; e-mail: [vasilkovskaya.e.n@mail.ru](mailto:vasilkovskaya.e.n@mail.ru), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1586-0532>.

**Chegus Larisa Alekseevna**, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Obstetrics, Gynecology and Oncology, Khanty-Mansiysk State Medical Academy. 628011, Russia, Khanty-Mansiysk, Mira St., 40; e-mail: la.chegus@hmgma.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6711-1563>.

**Chernaya Ekaterina Evgen'evna**, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Obstetrics, Gynecology and Oncology, Khanty-Mansiysk State Medical Academy. 628011, Russia, Khanty-Mansiysk, Mira St., 40; e-mail: chyornayaekaterina@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9899-3279>.

**Reutova Irina Evgen'evna**, Resident, Chair of Obstetrics, Gynecology and Oncology, Khanty-Mansiysk State Medical Academy. 628011, Russia, Khanty-Mansiysk, Mira St., 40; e-mail: 97ermakova@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6791-7647>.

**Reutov Dmitriy Vyacheslavovich**, Obstetrician-Gynecologist, District Clinical Hospital. 628011, Russia, Khanty-Mansiysk, Kalinin St., 40; e-mail: reutov.d1@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2672-1426>.

#### For citation

Kasparova A.E., Kutefa E.I., Vasil'kovskaya E.N., Chegus L.A., Chernaya E.E., Reutova I.E., Reutov D.V. Oslozhneniya gestatsii i osobennosti techeniya rodov u beremennykh s novoy koronavirusnoy infektsiei, rodorazreshennykh v okruzhnoy klinicheskoy bol'nitse goroda Khanty-Mansiyska [Pregnancy complications and mode of delivery in COVID-19 women performing delivery in the district clinical hospital in Khanty-Mansiysk]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2022; 4: 74–92. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-4-74-92 (in Russian).

# ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 615.375

DOI 10.34014/2227-1848-2022-4-93-108

## ЛАЗЕРНЫЕ АДЬЮВАНТЫ: ОСОБЕННОСТИ И ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Р.Ш. Зайнеева, А.К. Гильмутдинова, И.О. Золотовский,  
А.В. Хохлова, В.А. Рибенек, Т.П. Генинг

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

*Повышение эффективности вакцинации и поиск новых адъювантов, действующих непосредственно на иммунокомпетентные клетки и стимулирующих формирование выраженного адаптивного иммунного ответа, остаются значимыми проблемами современной медицины. На сегодняшний день в качестве адъювантов используют соли алюминия и другие химические вещества, имеющие определенные побочные действия. Поэтому актуальным является поиск других методов повышения эффективности вакцинации при снижении токсического действия на организм человека. Одним из них является лазерное облучение места введения вакцины, которое в том числе позволяет снизить ее количество.*

*Целью настоящего обзора является анализ публикаций, посвященных использованию лазерных источников для стимуляции иммунного ответа.*

*Известно, что 4 различных класса лазерных устройств системно усиливают иммунный ответ на внутрикожную вакцинацию: импульсные лазеры, лазеры, работающие в непрерывном режиме, неабляционные фракционные лазеры и абляционные фракционные лазеры. Каждый тип лазерного вакцинного адъюванта характеризуется параметрами излучения, способами действия и иммунологическими адъювантными эффектами, которые имеют значительные отличия. Рассмотрены основные классы лазерных устройств, используемых в качестве иммунологических адъювантов. Индивидуальные особенности каждого из них помогут подобрать наиболее эффективный вариант для достижения клинической цели при использовании определенной вакцины.*

**Ключевые слова:** лазерный адъювант, импульсные лазеры, непрерывные лазеры, неабляционные фракционные лазеры, абляционные фракционные лазеры, внутрикожная вакцинация.

**Введение.** К настоящему времени лазеры получили широкое применение в медицинской практике. В литературе имеются многочисленные данные об использовании лазерных технологий в хирургии, онкологии, офтальмологии, дерматологии и стоматологии [1–4]. В последние десятилетия появились публикации, указывающие на возможность использования лазерного излучения в качестве эффективного усилителя иммунного отклика – адъюванта [5–10]. По сравнению с обычными химическими или биологическими адъювантами лазерные обладают рядом преимуществ, так как не требуют специальных условий для хранения, не вводятся в организм,

что снижает риск нежелательных побочных эффектов [11–16].

**Цель исследования.** Анализ публикаций за период с 1997 по 2022 г., посвященных использованию лазерных источников для стимуляции адаптивного иммунного ответа.

**Материалы и методы.** Для достижения поставленной цели анализировались публикации, представленные в Web of Science, Scopus, PubMed, Springer и посвященные описанию характеристик лазерных источников, параметров лазерного излучения, наблюдаемых эффектов в условиях *in vivo*, *in situ* и *in vitro*.

**Результаты и обсуждение.** На сегодняшний день выделяют 4 типа лазерных устройств

[5], используемых в качестве адъювантов при вакцинации. В свою очередь по режиму генерации излучения выделяют непрерывные и импульсные лазеры.

*Адъюванты на основе импульсных лазеров.* Лазерные адъюванты на основе импульсных лазерных источников (UPL) являются на сегодняшний день единственными клинически протестированными [17, 18]. Было изучено воздействие высокоинтенсивного лазера на парах меди с центральной длиной волны 512 и 578 нм (работавшего в режиме генерации импульсов длительностью около 10 нс) и инфракрасного лазера с длиной волны 830 нм.

С.Б. Оникиенко и соавт. [19] охарактеризовали эти лазерные воздействия как не повреждающие ткани кожи при макроскопическом и гистологическом исследовании и идентифицировали внеклеточный белок теплового шока 70 (HSP70) как важный лазерно-индуцированный ответ на вакцину. Они пришли к выводу, что лазерная обработка опухоли вызывает быстрое высвобождение HSP70 фибробластами кожи и/или кератиноцитами, что, предположительно, вызывает усиление иммунного ответа за счет рекрутирования и активации клеток Лангерганса [12, 20].

В последующем X. Chen et al. [21] продемонстрировали адъювантный эффект лазера, излучающего импульсы длительностью 5–7 нс, с центральной длиной волны 532 нм и частотой повторения 10 Гц (Spectra-Physics Inc, Маунтин-Вью, Калифорния). Группа обнаружила, что обработка кожи мыши ультракороткими импульсами с последующей внутрикожной вакцинацией значительно усиливала гуморальный иммунный ответ на модельные и инактивированные вакцины против гриппа, не вызывая какого-либо повреждения тканей или воспаления. Исследователи продемонстрировали, что механизмы действия включают повышенную подвижность и миграцию, а также повышенное поглощение антигена и презентацию антигенпрезентирующих клеток (АПК) главного комплекса гистосовместимости II класса в коже. Отмечено, что подвижность и миграция АПК могут быть дополнительно усилены инъекцией антигена [22].

Для сравнения действия лазерного излучения разной мощности и длины волны

S. Kashiwagi et al. [23] провели исследование, где продемонстрировали, что предварительная обработка лазером на ортованадате иттрия с примесью неодима (Q-Nd:YVO 4), излучающим импульсы длительностью 7 нс, с центральной длиной волны 532 нм, частотой повторения 10 кГц, при средней интенсивности 1 Вт/см<sup>2</sup> в течение 4 мин дает ярко выраженный адъювантный эффект при внутрикожной вакцинации антигриппозными вакцинами.

В совокупности эти исследования показывают, что ультракороткие лазерные импульсы создают иммуностимулирующую среду для АПК, усиливая ответную реакцию на введение вакцины в кожу, не вызывая повреждения тканей [1, 5]. При необходимости UPL можно использовать как дополнение к химическим или биологическим адъювантам для повышения эффективности уже известных вакцин.

*Адъюванты на основе непрерывных лазерных источников (NPL).* Начало использования инфракрасного света для лечения различных заболеваний было положено еще в конце XIX в. Нильсом Финзеном. В 1903 г. он получил Нобелевскую премию по физиологии и медицине в знак признания его заслуг в деле лечения болезней – особенно волчанки – с помощью концентрированного светового излучения, что открыло перед медицинской наукой новые широкие горизонты.

Как правило, механизм взаимодействия биологической ткани и непрерывного лазерного излучения либо имеет тепловую природу, либо носит характер резонансного взаимодействия [2, 3, 5].

Можно предположить, что при воздействии лазером возникает местный нагрев акцепторов лазерного излучения на несколько градусов, что, вероятно, стимулирует термодинамические изменения как непосредственно в месте воздействия, так и в окружающих тканях, что в свою очередь приводит к существенным преобразованиям свойств данных молекул и является триггером для дальнейших изменений. При этом в качестве мишени может выступать любой внутриклеточный компонент, имеющий полосу поглощения для данной длины волны [24, 25].

В коже находится большое количество антигенпрезентирующих дендритных клеток

(ДК), и отличным средством для инициации адаптивного иммунного ответа и защиты считается получение ДК соответствующего сигнала [11, 26, 27]. Показано, что внутрикожная вакцинация эффективнее обычного внутримышечного введения с точки зрения активизации АПК [28, 29] и требует значительно меньшего количества активного вещества для получения соответствующего ответа [30, 31]. Благодаря таким преимуществам в настоящее время разрабатываются различные технологии доставки вакцин через кожу [5]. В отличие от химических адъювантов лазер не может вызывать значительные побочные эффекты при проникновении в ткани. Использование лазера в комбинации с внутрикожной вакцинацией может повысить эффективность последней, формируя наибольшую защиту [5, 12, 17].

W.R. Chen et al. [32] в 1997 г. предложили концепцию лазерной иммунотерапии, которая сочетала бы неинвазивную стратегию использования наночастиц для преобразования ближнего инфракрасного (NIR) лазерного излучения в тепло- и иммуностимуляцию. Соответствующая методика сочетала воздействие фотосенсибилизатора (индоциана зеленого, ICG), лазерного излучения 805 нм и иммунологического адъюванта (такого, как гликированный хитозан, GC) для индукции усиленного красителем теплового взаимодействия и иммунной стимуляции. Было показано, что индуцируемый в этом случае противораковый иммунитет стимулировался главным образом именно за счет фотохимического эффекта [33].

F. Zhou et al. [34] показали, что по сравнению с контрольной группой у мышей, получавших только фототермическую терапию, опухолевая нагрузка была значительно меньше. Десятиминутная обработка лазером с длиной волны 980 нм и интенсивностью 0,85 Вт/см<sup>2</sup> (плотность энергии 510 Дж/см<sup>2</sup>) повысила температуру опухолевой ткани, что привело к гибели клеток в мышечных моделях рака поджелудочной железы и меланомы.

Исследователи предполагают, что термическое воздействие на ткани вызывает иммунологическую гибель клеток с высвобождением белков теплового шока, кальретикулина, высокоподвижного белка группы 1 и АТФ [35]. В ответ на это дендритные клетки стиму-

лируются и продуцируют интерферон гамма, увеличивают экспрессию главного комплекса гистосовместимости II и CD80 и привлечение ДК и Т-клеток в микроокружение опухоли. Также было показано, что 10-минутная обработка лазером с длиной волны 805–808 нм при интенсивности 1–1,5 Вт/см<sup>2</sup>, наряду с местным применением имиквимода, вызывает высвобождение связанных с повреждением молекулярных паттернов и подавляет рост опухоли молочной железы [35], плоскоклеточного рака кожи у людей и мышей [36], меланомы [37] и рефрактерных кожных бородавок у людей [38].

S. Kashiwagi et al. [20] исследовали иммунный ответ при действии непрерывного лазера Nd:YVO 4 (RMI Laser, Lafayette, CO) с длиной волны 1064 нм. Сообщается, что одноминутное облучение области кожи диаметром 5 мм непрерывным лазером с длиной волны 1064 нм при интенсивности 5 Вт/см<sup>2</sup> в сочетании с внутрикожным введением вакцины привело к повышению IgA. В этом же исследовании показано, что данная интенсивность не вызывает повреждения кожи и воспаления как у мышей, так и у людей. S. Kashiwagi et al. сделали вывод, что NPL с длиной волны 1064 нм стимулирует экспрессию некоторых цитокинов и хемокинов, а также функциональные и миграционные изменения в ДК кожи. Такое воздействие привело к смешанному TH<sub>1</sub>-TH<sub>2</sub> иммунному ответу на инактивированную вакцину против гриппа. Y. Kimizuka et al. [39] продолжили исследования с использованием более экономичных полупроводниковых лазерных диодов, продемонстрировав, что они оказывают подобный адъювантный эффект. Было показано, что диодный лазер с длиной волны 1061 нм (Axcel Photonics, Мальборо, Массачусетс) при средней интенсивности 5 Вт/см<sup>2</sup>, диодный лазер с длиной волны 1258 нм (Innolume, Дортмунд, Германия), диодный лазер с длиной волны 1301 нм (SemiNex Co., Пибоди, Массачусетс) при средней интенсивности 1–2 Вт/см<sup>2</sup>, воздействуя в течение 1 мин, повторяют иммуностимулирующий эффект большого твердотельного лазера Nd:YVO 4 при вакцинации от гриппа у мышей, не повреждая кожу [40].

S. Yokomizo et al. [41] показали, что NPL (1064 нм) обладает способностью усиливать

ранние реакции антител (IgG, IgA) за счет ДК CD103<sup>+</sup> после внутрикожного введения инактивированной вакцины, не вызывая потенциально опасного повышения уровня IgE, свидетельствующего о развитии аллергической реакции. Было выявлено, что лазерный адъювант увеличивает гуморальные и антигенспецифические CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-клеточные ответы.

К. Morse et al. [42] продемонстрировали, что лазерный адъювант (1064 нм) модулирует мигрирующие ДК в коже, специфически активируя субпопуляции Lang<sup>+</sup> и CD11b<sup>-</sup>Lang<sup>-</sup> и рекрутируя моноциты Ly6C<sup>+</sup>. Y. Kimizuka et al. [43] также обнаружили, что NPL (1064 нм) генерирует активные формы кислорода в коже, что стимулирует экспрессию некоторых хемокинов, таких как CCL2 и CCL20.

J.A. Gelfand et al. [44] провели клинические испытания на человеке, предполагая, что реакции на воздействие лазерного адъюванта на кожу мышей и людей могут отличаться. Исследование включало в себя облучение кожи площадью 5 мм<sup>2</sup> при интенсивности до 5 Вт/см<sup>2</sup> NPL с длиной волны 1064 нм в течение 1 мин. Через 4 ч был произведен иммуногистохимический анализ, который выявил снижение числа клеток Лангерганса CD1a<sup>+</sup> и CD11c<sup>+</sup> в дерме. При этом отмечается, что у всех испытуемых облучение при интенсивности 1 Вт/см<sup>2</sup> не вызывало болевого эффекта или повреждения кожи. При аналогичном воздействии NPL с длиной волны 1064 нм на кожу мышей анализ экспрессии генов выявил увеличение экспрессии хемокинов, включая CCL17 и CCL20. Следовательно, реакции клеток кожи на лазерное облучение у людей и мышей сходны [43].

Разработка лазерных диодов на квантовых точках, излучающих в области наибольшего поглощения (1268 нм) триплетного кислорода (<sup>3</sup>O<sub>2</sub>), представляет возможность индукции апоптоза в опухолевых клетках посредством прямого перехода <sup>3</sup>O<sub>2</sub> в синглетный кислород (<sup>1</sup>O<sub>2</sub>). Исследователи продемонстрировали, что одиночный лазерный импульс запускает дозозависимую генерацию <sup>1</sup>O<sub>2</sub> как в нормальных кератиноцитах, так и в опухолевых клетках, и показали, что опухолевые клетки производят самый высокий уровень

<sup>1</sup>O<sub>2</sub> далеко за пределами первоначального воздействия лазерного импульса [45].

В работах W. Katagiri et al. [46] показано, что определенная комбинация длин волн при низкой освещенности (от 250 до 400 мВт/см<sup>2</sup> для 1064 нм и от 55 до 65 мВт/см<sup>2</sup> для 1270 нм) вызывает специфические эффекты фотобиомодуляции. При этом отмечено, что облучение вызывает высвобождение оксида азота, который также вовлекается в процесс иммуностимуляции.

P.P. Lopes et al. [47] для усиления Т-клеточного ответа сочетали NPL с классическим адъювантом – имиквимодом при использовании пептидной вакцины от герпеса. J. Wang et al. [48] получили сходные данные на инактивированной гриппозной вакцине. В других исследованиях использование только лазерного излучения и внутрикожной вакцинации приводило к достаточной ответной реакции в мышинной модели гриппа [28, 29]. Также отмечалось повышение количества CD8<sup>+</sup> Т-клеток после введения спорозойтной вакцины от малярии [49] и вакцины от оспы [50].

В настоящее время трудно сделать окончательный вывод о природе и механизмах воздействия лазерных адъювантов. Для достижения клинической значимости необходимы дальнейшие исследования механизмов действия каждого из них [51].

В рамках одной из гипотез предполагается, что под влиянием лазерного излучения из депо высвобождается Ca<sup>2+</sup>, концентрируясь в цитозоле [52]. С.В. Москвин и соавт. [2] сообщают, что именно это является главным механизмом действия лазерного излучения, причем различные изменения физиологических процессов носят кальцийзависимый характер.

С другой стороны, А. Ройт и соавт. [53] пришли к выводу, что цитокины играют роль модуляторов взаимодействия нейроэндокринной и иммунной систем. В экспериментах *in vitro* было показано, что лазерное излучение оказывает влияние на иммунный ответ через нейроэндокринную регуляцию, а также через иммунокомпетентные клетки. Одним из механизмов, запускающих процессы бласттрансформации лимфоцитов, считается кратковременное повышение концентрации Ca<sup>2+</sup>, активирующего протеинкиназу, которая в свою

очередь принимает непосредственное участие в образовании мРНК в Т-лимфоцитах [54], что может являться ключевым моментом лазерной стимуляции Т-лимфоцитов [55]. Облучение клеток фибробластов NIR-лазером *in vitro* приводит также к повышению концентрации внутриклеточного эндогенного  $\gamma$ -интерферона [56, 57].

С точки зрения воздействия на облучаемую поверхность выделяют фракционные лазеры, излучение которых разделено на отдельные микролучи. В свою очередь различают аблятивные и неаблятивные фракционные лазеры.

*Неаблятивный лазерный адъювант (NAFL).*

NAFL приводит к контролируемой коагуляции тканей, вызывая микростерильное воспаление и появление самообновляющихся микротермических зон (МТЗ) в коже [58]. В данном случае используются лазерные импульсы миллисекундной длительности (с центральной длиной волны в диапазоне 1410–1550 нм), индуцирующие коагуляцию вертикальных столбцов ткани [59]. Мертвые клетки, которые образовались непосредственно после облучения, вызывают воспалительные реакции, в результате которых происходит регенерация пострадавших тканей.

Несколько групп исследователей продемонстрировали возможности NAFL как иммунологического адъюванта при внутрикожной вакцинации. J. Wang et al. [60] использовали устройства NAFL PaloVia Skin Renewing Laser (Palomar, США), испускающие лазерный микропучок с длиной волны 1410 нм, для создания массива МТЗ в коже мыши, а также лазер Fraxel SR-1500 (Solta Medical, США) для создания МТЗ в коже свиньи. Применение NAFL с последующей внутрикожной вакцинацией усиливало гуморальный иммунный ответ на противогриппозную вакцину [50]. Механизмы действия включают молекулярные паттерны, связанные с повреждением, высвобождаемые из МТЗ, привлекающие большое количество АПК с целью повышения количества CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-клеточных ответов [60]. J. Wang et al. [50] также показали, что воздействие NAFL в сочетании с вакцинацией микроиглами повышает иммунитет против гриппа, снижая при этом так называемую местную реактогенность.

P.P. Lopez et al. [47] в своем исследовании показали, что использование NAFL (лазер PaloVia с длиной волны 1410 нм) в комбинации с имиквимодом перед введением пептидной вакцины от герпеса (HSV-2) индуцирует усиленный иммунитет против данной инфекции. Эта же группа изучала прямое влияние NAFL на культивируемые ДК. Исследователи пришли к выводу, что использование NAFL приводит к накоплению зрелых ДК в обработанной коже *in vivo*, что может быть главным механизмом действия, с помощью которого лазерный адъювант усиливает защитный Т-клеточный ответ.

K.S. Kim et al. [51] в своем исследовании использовали NAFL в комбинации с гиалуроновой кислотой для повышения эффективности внутрикожной вакцинации. Гиалуроновая кислота использовалась в качестве носителя антигена, так как обладает высокой способностью проникать в кожу. Воздействие NAFL (PaloVia Laser) с длиной волны 1410 нм значительно усиливало гуморальные реакции на овальбумин после неинвазивного чрескожного применения конъюгатов [8].

P. Li et al. [61] применяли NAFL с длиной волны 1410 нм (PaloVia) в сочетании с полностью транс-ретиноевой кислотой (ATRA) для синергетического усиления иммунного ответа. Ретинол влияет на врожденный и приобретенный иммунитет, а большинство иммунных функций опосредованы транс-ретиноевой кислотой [62]. В этом исследовании ATRA стимулировала повышенную регуляцию сенсоров цитозольных нуклеиновых кислот и их нижестоящих факторов. Это приводило в свою очередь к усилению экспрессии интерферона типа I. Комбинированный подход значительно усиливал (приблизительно на порядок) гуморальный ответ вакцины. Группа также наблюдала, что этот подход индуцирует перекрестно-реактивные нейтрализующие антитела и усиливает перекрестную защиту от инфекции вирусными штаммами.

Таким образом, можно предположить, что NAFL, являясь безопасным и клинически одобренным, способен увеличивать эффективность уже имеющихся вакцин [5]. Также ряд исследований подчеркивают, что лазер в комбинации с химическими адъювантами способ-

ствуует индукции надежного ответа Т-клеток [10, 61, 62].

*Адьюванты на основе эффекта лазерной абляции (AFL).* Данные адьюванты предполагают формирование в коже массивов микроканалов диаметром 50–150 мкм и глубиной менее 1 мм.

Как правило, для решения этой задачи используются лазерные источники с длиной волны 2790, 2940 или 10600 нм [63]. Эти длины волн демонстрируют высокое поглощение водой и вызывают взрывной перегрев водного содержимого столба ткани, что приводит к прогрессирующей абляции узких столбиков ткани [5, 65].

Исследователи проявили интерес к возможности использования AFL для доставки лекарств через кожу [66–70]. Имеются данные о большей эффективности такого способа доставки вакцины по сравнению с внутримышечным или подкожным способом введения благодаря наличию в коже большого количества АПК [8, 64].

X. Chen et al. [71] в своем исследовании использовали фракционный лазер (UltraPulse CO<sub>2</sub>) для создания микроканалов с дальнейшим наложением матричных пластырей, на которые была нанесена порошковая вакцина. Было доказано, что такой способ обеспечивает эффективную доставку вакцины в кожу, при этом показатели иммуногенности сопоставимы с таковыми при внутрикожной инъекции инактивированной вакцины с химическим адьювантом. Существенным преимуществом такого способа введения вакцины является отсутствие рубцов, возникающих при внутримышечном введении.

M. Hessenberger et al. [72] использовали эту методологию для улучшения иммунотерапии аллергии с помощью кожного пластыря. Чрескожная иммунизация с использованием кожного пластыря с рекомбинантным аллергеном Phl p5 через генерируемые лазером микропоры привела к большей индукции аллергенного TH<sub>2</sub>-смещенного ответа по сравнению с подкожным введением того же аллер-

гена. M.H.K. Kumar et al. [73] аналогичным образом использовали AFL в исследовании с мышинной моделью аллергии. Комбинированная терапия значительно повышала уровень Т-регуляторных клеток, подавляла ответ IgE и облегчала аллергические реакции дыхательных путей у мышей. Было обнаружено, что степень подавления ответа IgE с помощью AFL превосходит таковую при внутрикожной инъекции аллергена. При использовании AFL экспрессия провоспалительных цитокинов и хемокинов в коже увеличивалась, что отвечало за синергетический эффект [74].

S. Scheiblhofer et al. [75] изучали фракционную лазерную абляцию как новый метод, сочетающий эффективную доставку макромолекул в кожу с присущим лазерному излучению адьювантным эффектом. Они продемонстрировали возможность доставки пептидов в кожу с помощью профессионального фракционного инфракрасного эрбиевого лазера P.L.E.A.S.E. и пластырей EPIMMUN. Сухой пластырь с пептидом SIINFEKL в сочетании с CpG-ODN1826 индуцирует мощные цитотоксические Т-клеточные ответы, которые могут быть дополнительно усилены совместной доставкой пан-хелперного Т-клеточного эпитопа PADRE [9]. Эти результаты показывают, что воздействие AFL может оказывать сильное иммуномодулирующее действие при кожной иммунотерапии [76].

**Заключение.** Таким образом, к настоящему времени накоплено значительное количество данных, свидетельствующих об эффективности использования лазерных источников в качестве иммунологических адьювантов. Отмечается, что лазерный адьювант обладает рядом преимуществ, таких как снижение количества побочных эффектов, включая аллергические реакции. Можно предположить, что использование лазерных вакцинных адьювантов станет основой для разработки новых способов вакцинации либо позволит значительно снизить дозу уже известного препарата для получения необходимого иммунного ответа, что особенно актуально в период пандемий.

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

## Литература

1. *Schijns V.E., Lavelle E.C.* Trends in vaccine adjuvants. *Expert Rev Vaccines*. 2011; 10 (4): 539–550. DOI: 10.1586/erv.11.21.
2. *Москвин С.В., Ачилов А.А.* Лазерная терапия аппаратами «Матрикс». Москва; Тверь: ООО «Издательство «Триада»; 2009. 152.
3. *Tsen S.W., Wu T.C., Kiang J.G., Tsen K.T.* Prospects for a novel ultrashort pulsed laser technology for pathogen inactivation. *J. Biomed Sci*. 2012; 19 (1): 62. DOI: 10.1186/1423-0127-19-62.
4. *Абдрахманова А.И., Амиров Н.Б.* Современные представления о механизмах лазерного воздействия. *Вестник современной клинической медицины*. 2015; 8 (5): 7–12.
5. *Kashiwagi S.* Laser adjuvant for vaccination. *FASEB J*. 2020; 34 (3): 3485–3500. DOI: 10.1096/fj.201902164R.
6. *Maki Y., Kashiwagi S., Kimizuka Y.* Laser vaccine adjuvants: Light-augmented immune responses. *Vaccine*. 2021; 39 (46): 6805–6812. DOI: 10.1016/j.vaccine.2021.09.042.
7. *Martins K.A.O., Cooper C.L., Stronsky S.M., Norris S.L.W., Kwilas S.A., Steffens J.T., Benko J.G., van Tongeren S.A., Bavari S.* Adjuvant-enhanced CD4 T Cell Responses are Critical to Durable Vaccine Immunity. *EBioMedicine*. 2015; 3: 67–78. DOI: 10.1016/j.ebiom.2015.11.041.
8. *Sticchi L., Alberti M., Alicino C., Crovari P.* The intradermal vaccination: past experiences and current perspectives. *Prev Med Hyg*. 2010; 51 (1): 7–14.
9. *Scheiblofer S., Drothler S., Braun W., Braun R., Boesch M., Weiss R.* Laser facilitated epicutaneous peptide immunization using dry patch technology. *Vaccine*. 2021; 39 (37): 5259–5264. DOI: 10.1016/j.vaccine.2021.07.083.
10. *Li Z., Cao Y., Li Y., Zhao Y., Chen X.* Vaccine delivery alerts innate immune systems for more immunogenic vaccination. *JCI Insight*. 2021; 6 (7). DOI: 10.1172/jci.insight.144627.
11. *Kashiwagi S., Brauns T., Poznansky M.C.* Classification of Laser Vaccine Adjuvants. *J. Vaccines Vaccin*. 2016; 7 (1): 307. DOI: 10.4172/2157-7560.1000307.
12. *Nivorozhkin A.* Laser Vaccine Adjuvants: Corona Virus, Influenza and Beyond. *Pharma Focus Asia*. 2020. URL: <https://www.pharmafocusasia.com/articles/laser-vaccine-adjuvants> (дата обращения: 24.05.2022).
13. *Goff P.H., Hayashi T., He W., Yao S., Cottam H.B., Tan G.S., Crain B., Krammer F., Messer K., Pu M., Carson D.A., Palese P., Corr M.* Synthetic Toll-Like Receptor 4 (TLR4) and TLR7 Ligands Work Additively via MyD88 To Induce Protective Antiviral Immunity in Mice. *J Virol*. 2017; 91 (19). DOI: 10.1128/JVI.01050-17.
14. *Garvie-Cook H., Stone J.M., Yu F., Guy R.H., Gordeev S.N.* Femtosecond pulsed laser ablation to enhance drug delivery across the skin. *J Biophotonics*. 2016; 9 (1-2): 144–154. DOI: 10.1002/jbio.201500120.
15. *Kroemer G., Galluzzi L., Kepp O., Zitvogel L.* Immunogenic cell death in cancer therapy. *Annu Rev Immunol*. 2013; 31: 51–72. DOI: 10.1146/annurev-immunol-032712-100008.
16. *Huang C.M.* Topical vaccination: the skin as a unique portal to adaptive immune responses. *Semin Immunopathol*. 2007; 29 (1): 71–80. DOI: 10.1007/s00281-007-0059-2.
17. *Оникиенко С.Б., Земляной А.В., Тарасов В.А.* Патент № 2345788; 2009.
18. *Onikienko S.B., Zemlyanoi A.V., Margulis B.A., Guzhova I.V., Pimenova A.A.* Laser-based vaccine adjuvants: Patent № 10052376 US.
19. *Onikienko S.B., Zemlyanoy A.B., Margulis B.A.* Diagnostics and correction of the metabolic and immune disorders. Interactions of bacterial endotoxins and lipophilic xenobiotics with receptors associated with innate immunity. *Donosologiya (St. Petersburg)*. 2007; 1: 32–54.
20. *Kashiwagi S., Yuan J., Forbes B., Hibert M., Lee E.L.Q., Whicher L., Goudie C., Yang Y., Chen T., Edelblute B., Collette B., Edington L., Trussler J., Nezivar J., Leblanc P., Bronson R., Tsukada K., Suematsu M., Dover J., Poznansky M.* Near-infrared laser adjuvant for influenza vaccine. *PLoS One*. 2013; 8 (12). DOI: 10.1371/journal.pone.0082899.
21. *Chen X., Kim P., Farinelli B., Doukas A., Yun S.H., Gelfand J.A., Anderson R.R., Wu M.X.* A novel laser vaccine adjuvant increases the motility of antigen presenting cells. *PLoS One*. 2010; 5 (10): 13776. DOI: 10.1371/journal.pone.0013776.
22. *Chen X., Pravetoni M., Bhayana B., Pentel P.R., Wu M.X.* High immunogenicity of nicotine vaccines obtained by intradermal delivery with safe adjuvants. *Vaccine*. 2012; 31 (1): 159–164. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.10.069.

23. *Kashiwagi S., Brauns T., Gelfand J., Poznansky M.C.* Laser vaccine adjuvants. History, progress, and potential. *Hum Vaccin Immunother.* 2014; 10 (7): 1892–1907. DOI: 10.4161/hv.28840.
24. *Семакова А.П., Амиров Н.Б.* Адьювантные технологии в создании современных вакцин. Проблемы особо опасных инфекций. 2016; 2 (2): 28–35. DOI: 10.21055/0370-1069-2016-2-28-35.
25. *Riedmann E.M.* Influenza vaccine effectiveness boosted by near-infrared laser light. *Hum Vaccin Immunother.* 2014; 10 (2): 253.
26. *Nirschl C.J., Anandasabapathy N.* Duality at the gate: Skin dendritic cells as mediators of vaccine immunity and tolerance. *Hum Vaccin Immunother.* 2016; 12 (1): 104–116. DOI: 10.1080/21645515.2015.1066050.
27. *Hayashi T., Momota M., Kuroda E., Kusakabe T., Kobari S., Makisaka K., Ohno Y., Suzuki Y., Nakagawa F., Lee M.S.J., Coban C., Onodera R., Higashi T., Motoyama K., Ishii K.J., Arima H.* DAMP-Inducing Adjuvant and PAMP Adjuvants Parallely Enhance Protective Type-2 and Type-1 Immune Responses to Influenza Split Vaccination. *Front Immunol.* 2018; 9: 2619. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02619.
28. *Combadiere B., Liard C.* Transcutaneous and intradermal vaccination. *Hum Vaccin.* 2011; 7 (8): 811–827. DOI: 10.4161/hv.7.8.16274.
29. *Fehres C.M., Garcia-Vallejo J.J., Unger W.W., van Kooyk Y.* Skin-resident antigen-presenting cells: instruction manual for vaccine development. *Front Immunol.* 2013; 4: 157. DOI: 10.3389/fimmu.2013.00157.
30. *Zehring D., Jarrahan C., Wales A.* Intradermal delivery for vaccine dose sparing: overview of current issues. *Vaccine.* 2013; 31 (34): 3392–3395. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.11.021.
31. *Nicolas J.F., Guy B.* Intradermal, epidermal and transcutaneous vaccination: from immunology to clinical practice. *Expert Rev Vaccines.* 2008; 7 (8): 1201–1214. DOI: 10.1586/14760584.7.8.1201.
32. *Chen W.R., Adams R.L., Carubelli R., Nordquist R.E.* Laser-photosensitizer assisted immunotherapy: a novel modality for cancer treatment. *Cancer Lett.* 1997; 115 (1): 25–30. DOI: 10.1016/s0304-3835(97)04707-1.
33. *Zhou C., Chen X., Zhang Q., Wang J., Wu M.X.* Laser mimicking mosquito bites for skin delivery of malaria sporozoite vaccines. *J. Control Release.* 2015; 204: 30–37. DOI: 10.1016/j.jconrel.2015.02.031.
34. *Zhou F., Yang J., Zhang Y., Liu M., Lang M.L., Li M., Chen W.R.* Local Phototherapy Synergizes with Immunoadjuvant for Treatment of Pancreatic Cancer through Induced Immunogenic Tumor Vaccine. *Clin Cancer Res.* 2018; 24 (21): 5335–5346. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1126.
35. *Zhou F., Li X., Sheng S., Acquaviva J.T., Roman F.W., Eric W.H., Chen W.R.* Anti-tumor responses induced by laser irradiation and immunological stimulation using a mouse mammary tumor model. *Journal of Innovative Optical Health Sciences.* 2013; 6. DOI: 10.1142/S1793545813500399.
36. *Luo M., Shi L., Zhang F., Zhou F., Zhang L., Wang B., Wang P., Zhang Y., Zhang H., Yang D., Zhang G., Chen W.R., Wang X.* Laser immunotherapy for cutaneous squamous cell carcinoma with optimal thermal effects to enhance tumour immunogenicity. *Int J. Hyperthermia.* 2018; 34 (8): 1337–1350. DOI: 10.1080/02656736.2018.1446221.
37. *Naylor M.F., Zhou F., Geister B.V., Nordquist R.E., Li X., Chen W.R.* Treatment of advanced melanoma with laser immunotherapy and ipilimumab. *J. Biophotonics.* 2017; 10 (5): 618–622. DOI: 10.1002/jbio.201600271.
38. *Shi L., Luo M., Zhang F., Zhang L., Wang B., Liu P., Zhang Y., Zhang H., Yang D., Zhang G., Zhou F., Stepp H., Sroka R., Chen W.R., Wang X.* Photothermal therapy enhanced the effectiveness of imiquimod against refractory cutaneous warts through boosting immune responses. *J. Biophotonics.* 2019; 12 (2). DOI: 10.1002/jbio.201800149.
39. *Mitsunaga M., Ogawa M., Kosaka N., Rosenblum L.T., Choyke P.L., Kobayashi H.* Cancer cell-selective in vivo near infrared photoimmunotherapy targeting specific membrane molecules. *Nat Med.* 2011; 17 (12): 1685–1691. DOI: 10.1038/nm.2554.
40. *Kimizuka Y., Callahan J.J., Huang Z., Morse K., Katagiri W., Shigeta A., Bronson R., Takeuchi S., Shimaoka Y., Chan M.P.K., Zeng Y., Li B., Chen H., Tan R.Y.Y., Dwyer C., Mulley T., Leblanc P., Goudie C., Gelfand J., Tsukada K., Brauns T., Poznansky M.C., Bean D., Kashiwagi S.* Semiconductor diode laser device adjuvanting intradermal vaccine. *Vaccine.* 2017; 35 (18): 2404–2412. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.03.036.
41. *Yokomizo S., Katagiri W., Maki Y., Sano T., Inoue K., Fukushi M., Atochin D.N., Kushibiki T., Kawana A., Kimizuka Y., Kashiwagi S.* Brief exposure of skin to near-infrared laser augments early vaccine responses. *Nanophotonics.* 2021; 10 (12): 3187–3197. DOI: 10.1515/nanoph-2021-0133.

42. Morse K., Kimizuka Y., Chan M.P.K., Shibata M., Shimaoka Y., Takeuchi S., Forbes B., Nirschl C., Li B., Zeng Y., Bronson R.T., Katagiri W., Shigeta A., Sîrbulescu R.F., Chen H., Tan R.Y.Y., Tsukada K., Brauns T., Gelfand J., Sluder A., Locascio J.J., Poznansky M.C., Anandasabapathy N., Kashiwagi S. Near-Infrared 1064 nm Laser Modulates Migratory Dendritic Cells To Augment the Immune Response to Intradermal Influenza Vaccine. *J. Immunol.* 2017; 199 (4): 1319–1332. DOI: 10.4049/jimmunol.1601873.
43. Kimizuka Y., Katagiri W., Locascio J.J., Shigeta A., Sasaki Y., Shibata M., Morse K., Sîrbulescu R.F., Miyatake M., Reeves P., Suematsu M., Gelfand J., Brauns T., Poznansky M.C., Tsukada K., Kashiwagi S. Brief Exposure of Skin to Near-Infrared Laser Modulates Mast Cell Function and Augments the Immune Response. *J. Immunol.* 2018; 201 (12): 3587–3603. DOI: 10.4049/jimmunol.1701687.
44. Gelfand J.A., Nazarian R.M., Kashiwagi S., Brauns T., Martin B., Kimizuka Y., Korek S., Botvinick E., Elkins K., Thomas L., Locascio J., Parry B., Kelly K.M., Poznansky M.C. A pilot clinical trial of a near-infrared laser vaccine adjuvant: safety, tolerability, and cutaneous immune cell trafficking. *FASEB J.* 2019; 33 (2): 3074–3081. DOI: 10.1096/fj.201801095R.
45. Sokolovski S.G., Zolotovskaya S.A., Goltsov A., Poureyyron C., South A.P., Rafailov E.U. Infrared laser pulse triggers increased singlet oxygen production in tumour cells. *Sci Rep.* 2013; 3: 3484. DOI: 10.1038/srep03484.
46. Katagiri W., Lee G., Tanushi A., Tsukada K., Choi H.S., Kashiwagi S. High-throughput single-cell live imaging of photobiomodulation with multispectral near-infrared lasers in cultured T cells. *J. Biomed Opt.* 2020; 25 (3): 1–18. DOI: 10.1117/1.JBO.25.3.036003v.
47. Lopes P.P., Todorov G., Pham T.T., Nesburn A.B., Bahraoui E., BenMohamed L. Laser Adjuvant-Assisted Peptide Vaccine Promotes Skin Mobilization of Dendritic Cells and Enhances Protective CD8+ TEM and TRM Cell Responses against Herpesvirus Infection and Disease. *J. Virol.* 2018; 92 (8). DOI: 10.1128/JVI.02156-17.
48. Wang J., Shah D., Chen X., Anderson R.R., Wu M.X. A micro-sterile inflammation array as an adjuvant for influenza vaccines. *Nat Commun.* 2014; 5: 4447. DOI: 10.1038/ncomms5447.
49. Scheibelhofer S., Strobl A., Hoepflinger V., Thalhamer T., Steiner M., Thalhamer J., Weiss R. Skin vaccination via fractional infrared laser ablation – Optimization of laser-parameters and adjuvantation. *Vaccine.* 2017; 35 (14): 1802–1809. DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.11.105.
50. Wang J., Li B., Wu M.X. Effective and lesion-free cutaneous influenza vaccination. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015; 112 (16): 5005–5010. DOI: 10.1073/pnas.1500408112.
51. Kim K.S., Kim H., Park Y., Kong W.H., Lee S.W., Kwok S.J., Hahn S.K., Yun S.H. Noninvasive Transdermal Vaccination Using Hyaluronan Nanocarriers and Laser Adjuvant. *Adv Funct Mater.* 2016; 26 (15): 2512–2522. DOI: 10.1002/adfm.201504879.
52. Alexandratou E., Yova D., Handris P. Human fibroblast alterations induced by low power laser irradiation at the single cell level using confocal microscopy. *Photochemical Photobiological Science.* 2003; 1 (8): 547–552.
53. Ройт А., Бростофф Дж., Мэйл Д. Иммунология. Москва: Мир; 2000. 592.
54. Watman N.P., Crespo L., Davis B. Differential effect on fresh and cultured T cells of PHA-induced changes in free cytoplasmic calcium: relation to IL-2 receptor expression, IL-2 production, and proliferation. *Cellular Immun.* 1988; 111 (1): 158–166.
55. Мантейфель В.М., Кару Т.И. Излучение He-Ne лазера действует на Т- и не действует на В-лимфоциты. Цитофлуориметрический анализ хроматина. Доклады Академии наук. 1999; 365 (2): 267–269.
56. Adachi Y., Kindzelskii A.L., Ohno N., Yadomae T., Petty H.R. Amplitude and frequency modulation of metabolic signals in leukocytes: synergistic role of IFN-gamma in IL-6- and IL-2-mediated cell activation. *J. Immunol.* 1999; 163 (8): 4367–4374.
57. Rosenspire A.J., Kindzelskii A.L., Petty H.R. Interferon-gamma and sinusoidal electric fields signal by modulating NAD(P)H oscillations in polarized neutrophils. *Biophys J.* 2000; 79 (6): 3001–3008. DOI: 10.1016/S0006-3495(00)76536-2.
58. Pozner J.M., Goldberg D.J. Histologic effect of a variable pulsed Er:YAG laser. *Dermatol Surg.* 2000; 26 (8): 733–736. DOI: 10.1046/j.1524-4725.2000.00035.x.
59. Saedi N., Petelin A., Zachary C. Fractionation: a new era in laser resurfacing. *Clin Plast Surg.* 2011; 38 (3): 449–461. DOI: 10.1016/j.cps.2011.02.008.
60. Wang J., Shah D., Chen X., Anderson R.R., Wu M.X. A micro-sterile inflammation array as an adjuvant for influenza vaccines. *Nat Commun.* 2014; 5: 4447. DOI: 10.1038/ncomms5447.

61. Li P., Wang J., Cao M., Deng Q., Jiang S., Wu M.X., Lu L. Topical Application of a Vitamin A Derivative and Its Combination With Non-ablative Fractional Laser Potentiates Cutaneous Influenza Vaccination. *Front Microbiol.* 2018; 9: 2570. DOI: 10.3389/fmicb.2018.02570.
62. Larange A., Cheroutre H. Retinoic Acid and Retinoic Acid Receptors as Pleiotropic Modulators of the Immune System. *Annu Rev Immunol.* 2016; 34: 369–394. DOI: 10.1146/annurev-immunol-041015-055427.
63. Daoud A.A., Gianatasio C., Rudnick A., Michael M., Waibel J. Efficacy of Combined Intense Pulsed Light (IPL) With Fractional CO<sub>2</sub>-Laser Ablation in the Treatment of Large Hypertrophic Scars: A Prospective, Randomized Control Trial. *Lasers Surg Med.* 2019; 51 (8): 678–685. DOI: 10.1002/lsm.23092.
64. Schipper P., van der Maaden K., Romeijn S., Oomens C., Kersten G., Jiskoot W., Bouwstra J. Repeated fractional intradermal dosing of an inactivated polio vaccine by a single hollow microneedle leads to superior immune responses. *J. Control Release.* 2016; 242: 141–147. DOI: 10.1016/j.jconrel.2016.07.055.
65. Farkas J.P., Richardson J.A., Burrus C.F., Hoopman J.E., Brown S.A., Kenkel J.M. In vivo histopathologic comparison of the acute injury following treatment with five fractional ablative laser devices. *Aesthet Surg J.* 2010; 30 (3): 457–464. DOI: 10.1177/1090820X10373060.
66. Haedersdal M., Sakamoto F.H., Farinelli W.A., Doukas A.G., Tam J., Anderson R.R. Fractional CO<sub>2</sub> laser-assisted drug delivery. *Lasers Surg Med.* 2010; 42 (2): 113–122. DOI: 10.1002/lsm.20860.
67. Bachhav Y.G., Sumner S., Heinrich A., Bragagna T., Böehler C., Kalia Y.N. Effect of controlled laser microporation on drug transport kinetics into and across the skin. *J. Control Release.* 2010; 146 (1): 31–36. DOI: 10.1016/j.jconrel.2010.05.025.
68. Weiss R., Hessenberger M., Kitzmüller S., Bach D., Weinberger E.E., Krautgartner W.D., Hauser-Kronberger C., Malissen B., Boehler C., Kalia Y.N., Thalhamer J., Scheiblhofer S. Transcutaneous vaccination via laser microporation. *J. Control Release.* 2012; 162 (2): 391–399. DOI: 10.1016/j.jconrel.2012.06.031.
69. Joshi D., Gala R.P., Uddin M.N., D'Souza M.J. Novel ablative laser mediated transdermal immunization for microparticulate measles vaccine. *Int J. Pharm.* 2021; 606. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2021.120882.
70. Teunissen M.B., Zehrung D. Cutaneous vaccination – Protective immunization is just a skin-deep step away. *Vaccine.* 2015; 33 (37): 4659–4662. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.07.079.
71. Chen X., Shah D., Kositratna G., Manstein D., Anderson R.R., Wu M.X. Facilitation of transcutaneous drug delivery and vaccine immunization by a safe laser technology. *J. Control Release.* 2012; 159 (1): 43–51. DOI: 10.1016/j.jconrel.2012.01.002.
72. Hessenberger M., Weiss R., Weinberger E.E., Boehler C., Thalhamer J., Scheiblhofer S. Transcutaneous delivery of CpG-adjuvanted allergen via laser-generated micropores. *Vaccine.* 2013; 31 (34): 3427–3434. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.09.086.
73. Kumar M.N.K., Zhou C., Wu M.X. Laser-facilitated epicutaneous immunotherapy to IgE-mediated allergy. *J. Control Release.* 2016; 235: 82–90. DOI: 10.1016/j.jconrel.2016.05.057.
74. Machado Y., Duinkerken S., Hoepflinger V., Mayr M., Korotchenko E., Kurtaj A., Pablos I., Steiner M., Stoecklinger A., Lübbers J., Schmid M., Ritter U., Scheiblhofer S., Ablinger M., Wally V., Hochmann S., Raninger A.M., Strunk D., van Kooyk Y., Thalhamer J., Weiss R. Synergistic effects of dendritic cell targeting and laser-microporation on enhancing epicutaneous skin vaccination efficacy. *J. Control Release.* 2017; 266: 87–99. DOI: 10.1016/j.jconrel.2017.09.020.
75. Scheiblhofer S., Strobl A., Hoepflinger V., Thalhamer T., Steiner M., Thalhamer J., Weiss R. Skin vaccination via fractional infrared laser ablation – Optimization of laser-parameters and adjuvantation. *Vaccine.* 2017; 35 (14): 1802–1809. DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.11.105.
76. Joubert I.A., Kovacs D., Scheiblhofer S., Winter P., Korotchenko E., Strandt H., Weiss R. Mast cells and  $\gamma\delta$  T cells are largely dispensable for adaptive immune responses after laser-mediated epicutaneous immunization. *Vaccine.* 2020; 38 (5): 1015–1024. DOI: 10.1016/j.vaccine.2019.11.051.

Поступила в редакцию 01.07.2022; принята в печать 08.09.2022.

#### Авторский коллектив

**Зайнеева Роза Шамилевна** – кандидат биологических наук, доцент кафедры физиологии и патофизиологии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: r.zaineeva@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7784-2404>.

**Гильмутдинова Айгуль Камиловна** – стажер-исследователь лаборатории нелинейной и микроволновой фотоники Научно-исследовательского технологического института им. С.П. Капицы, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: gilmutdinovaaajgul@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9937-8000>.

**Золотовский Игорь Олегович** – кандидат физико-математических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории нелинейной и микроволновой фотоники Научно-исследовательского технологического института им. С.П. Капицы, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: rafzol.14@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1793-5211>.

**Хохлова Анна Вячеславовна** – младший научный сотрудник лаборатории нелинейной и микроволновой фотоники Научно-исследовательского технологического института им. С.П. Капицы, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: avhohlova@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3976-8805>.

**Рибенек Валерия Александровна** – стажер-исследователь лаборатории нелинейной и микроволновой фотоники Научно-исследовательского технологического института им. С.П. Капицы, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: ribl98@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9233-5339>.

**Генинг Татьяна Петровна** – доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой физиологии и патофизиологии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: naum-53@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5117-1382>.

#### Образец цитирования

Зайнеева Р.Ш., Гильмутдинова А.К., Золотовский И.О., Хохлова А.В., Рибенек В.А., Генинг Т.П. Лазерные адъюванты: особенности и основные характеристики. Ульяновский медико-биологический журнал. 2022; 4: 93–108. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-4-93-108.

## LASER ADJUVANTS: KEY FEATURES AND SPECIFICITY

**R.Sh. Zayneeva, A.K. Gil'mutdinova, I.O. Zolotovskiy,  
A.V. Khokhlova, V.A. Ribenek, T.P. Gening**

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

*Increasing the vaccine effectiveness and the search for new adjuvants that directly influence immunocompetent cells and stimulate the development of a pronounced adaptive immune response remain significant problems for modern medicine. Currently, aluminum salts and other chemicals with certain side effects are used as adjuvants. Therefore, it is relevant to search for other methods to increase vaccine effectiveness while reducing its toxic effect on the patients. One of such methods is laser irradiation of the injection sites, which, among other things, makes it possible to reduce vaccine amount.*

*The purpose of this review is to analyze publications on the use of laser to stimulate the immune response. Four different classes of lasers are known to systemically enhance the immune response to intradermal vaccination: pulsed lasers, continuous mode lasers, non-ablative fractional lasers, and ablative fractional lasers. Each laser vaccine adjuvant is characterized by radiation parameters, modes of action, and immunological adjuvant effects that differ significantly. The authors consider main classes of lasers used as immunological adjuvants. The specificity of each laser will help to choose the most effective option to achieve the clinical goal when using a particular vaccine.*

**Key words:** laser adjuvant, pulsed lasers, continuous lasers, non-ablative fractional lasers, ablative fractional lasers, intradermal vaccination.

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

**References**

1. Schijns V.E., Lavelle E.C. Trends in vaccine adjuvants. *Expert Rev Vaccines*. 2011; 10 (4): 539–550. DOI: 10.1586/erv.11.21.
2. Moskvina S.V., Achilov A.A. *Lazernaya terapiya apparatami «Matriks»* [Laser therapy with Matrix devices]. Moscow; Tver': OOO «Izdatel'stvo «Triada»; 2009. 152 (in Russian).
3. Tsen S.W., Wu T.C., Kiang J.G., Tsen K.T. Prospects for a novel ultrashort pulsed laser technology for pathogen inactivation. *J. Biomed Sci.* 2012; 19 (1): 62. DOI: 10.1186/1423-0127-19-62.
4. Abdрахманова А.И., Амиров Н.В. Sovremennye predstavleniya o mekhanizmax lazernogo vozdeystviya [Modern concepts on the mechanisms of low level laser therapy]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2015; 8 (5): 7–12 (in Russian).
5. Kashiwagi S. Laser adjuvant for vaccination. *FASEB J.* 2020; 34 (3): 3485–3500. DOI: 10.1096/fj.201902164R.
6. Maki Y., Kashiwagi S., Kimizuka Y. Laser vaccine adjuvants: Light-augmented immune responses. *Vaccine*. 2021; 39 (46): 6805–6812. DOI: 10.1016/j.vaccine.2021.09.042.
7. Martins K.A.O., Cooper C.L., Stronsky S.M., Norris S.L.W., Kwilas S.A., Steffens J.T., Benko J.G., van Tongeren S.A., Bavari S. Adjuvant-enhanced CD4 T Cell Responses are Critical to Durable Vaccine Immunity. *EBioMedicine*. 2015; 3: 67–78. DOI: 10.1016/j.ebiom.2015.11.041.
8. Sticchi L., Alberti M., Alicino C., Crovari P. The intradermal vaccination: past experiences and current perspectives. *Prev Med Hyg.* 2010; 51 (1): 7–14.
9. Scheiblhofer S., Drothler S., Braun W., Braun R., Boesch M., Weiss R. Laser facilitated epicutaneous peptide immunization using dry patch technology. *Vaccine*. 2021; 39 (37): 5259–5264. DOI: 10.1016/j.vaccine.2021.07.083.
10. Li Z., Cao Y., Li Y., Zhao Y., Chen X. Vaccine delivery alerts innate immune systems for more immunogenic vaccination. *JCI Insight*. 2021; 6 (7). DOI: 10.1172/jci.insight.144627.
11. Kashiwagi S., Brauns T., Poznansky M.C. Classification of Laser Vaccine Adjuvants. *J. Vaccines Vaccin.* 2016; 7 (1): 307. DOI: 10.4172/2157-7560.1000307.
12. Nivorozhkin A. Laser Vaccine Adjuvants: Corona Virus, Influenza and Beyond. *Pharma Focus Asia*. 2020. Available at: <https://www.pharmafocusasia.com/articles/laser-vaccine-adjuvants> (accessed: May 24, 2022).
13. Goff P.H., Hayashi T., He W., Yao S., Cottam H.B., Tan G.S., Crain B., Krammer F., Messer K., Pu M., Carson D.A., Palese P., Corr M. Synthetic Toll-Like Receptor 4 (TLR4) and TLR7 Ligands Work Additively via MyD88 To Induce Protective Antiviral Immunity in Mice. *J. Virol.* 2017; 91 (19). DOI: 10.1128/JVI.01050-17.
14. Garvie-Cook H., Stone J.M., Yu F., Guy R.H., Gordeev S.N. Femtosecond pulsed laser ablation to enhance drug delivery across the skin. *J. Biophotonics*. 2016; 9 (1-2): 144–154. DOI: 10.1002/jbio.201500120.
15. Kroemer G., Galluzzi L., Kepp O., Zitvogel L. Immunogenic cell death in cancer therapy. *Annu Rev Immunol.* 2013; 31: 51–72. DOI: 10.1146/annurev-immunol-032712-100008.
16. Huang C.M. Topical vaccination: the skin as a unique portal to adaptive immune responses. *Semin Immunopathol.* 2007; 29 (1): 71–80. DOI: 10.1007/s00281-007-0059-2.
17. Onikienko S.B., Zemlyanoy A.V., Tarasov V.A. *Patent № 2345788*; 2009 (in Russian).
18. Onikienko S.B., Zemlyanoy A.V., Margulis B.A., Guzhova I.V., Pimenova A.A. *Laser-based vaccine adjuvants*: Patent № 10052376 US.
19. Onikienko S.B., Zemlyanoy A.B., Margulis B.A. Diagnostics and correction of the metabolic and immune disorders. Interactions of bacterial endotoxins and lipophilic xenobiotics with receptors associated with innate immunity. *Donosologiya (St. Petersburg)*. 2007; 1: 32–54.
20. Kashiwagi S., Yuan J., Forbes B., Hibert M., Lee E.L.Q., Whicher L., Goudie C., Yang Y., Chen T., Edelblute B., Collette B., Edington L., Trussler J., Nezivar J., Leblanc P., Bronson R., Tsukada K., Suematsu M., Dover J., Poznansky M. Near-infrared laser adjuvant for influenza vaccine. *PLoS One*. 2013; 8 (12). DOI: 10.1371/journal.pone.0082899.
21. Chen X., Kim P., Farinelli B., Doukas A., Yun S.H., Gelfand J.A., Anderson R.R., Wu M.X. A novel laser vaccine adjuvant increases the motility of antigen presenting cells. *PLoS One*. 2010; 5 (10): 13776. DOI: 10.1371/journal.pone.0013776.
22. Chen X., Pravetoni M., Bhayana B., Pentel P.R., Wu M.X. High immunogenicity of nicotine vaccines obtained by intradermal delivery with safe adjuvants. *Vaccine*. 2012; 31 (1): 159–164. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.10.069.

23. Kashiwagi S., Brauns T., Gelfand J., Poznansky M.C. Laser vaccine adjuvants. History, progress, and potential. *Hum Vaccin Immunother.* 2014; 10 (7): 1892–1907. DOI: 10.4161/hv.28840.
24. Semakova A.P., Amirov N.B. Ad'yuvantnye tekhnologii v sozdanii sovremennykh vaktzin [Adjuvant technologies in the construction of advanced vaccines]. *Problemy osobo opasnykh infektsiy.* 2016; 2 (2): 28–35. DOI: 10.21055/0370-1069-2016-2-28-35 (in Russian).
25. Riedmann E.M. Influenza vaccine effectiveness boosted by near-infrared laser light. *Hum Vaccin Immunother.* 2014; 10 (2): 253.
26. Nirschl C.J., Anandasabapathy N. Duality at the gate: Skin dendritic cells as mediators of vaccine immunity and tolerance. *Hum Vaccin Immunother.* 2016; 12 (1): 104–116. DOI: 10.1080/21645515.2015.1066050.
27. Hayashi T., Momota M., Kuroda E., Kusakabe T., Kobari S., Makisaka K., Ohno Y., Suzuki Y., Nakagawa F., Lee M.S.J., Coban C., Onodera R., Higashi T., Motoyama K., Ishii K.J., Arima H. DAMP-Inducing Adjuvant and PAMP Adjuvants Parallely Enhance Protective Type-2 and Type-1 Immune Responses to Influenza Split Vaccination. *Front Immunol.* 2018; 9: 2619. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02619.
28. Combadiere B., Liard C. Transcutaneous and intradermal vaccination. *Hum Vaccin.* 2011; 7 (8): 811–827. DOI: 10.4161/hv.7.8.16274.
29. Fehres C.M., Garcia-Vallejo J.J., Unger W.W., van Kooyk Y. Skin-resident antigen-presenting cells: instruction manual for vaccine development. *Front Immunol.* 2013; 4: 157. DOI: 10.3389/fimmu.2013.00157.
30. Zehring D., Jarrahan C., Wales A. Intradermal delivery for vaccine dose sparing: overview of current issues. *Vaccine.* 2013; 31 (34): 3392–3395. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.11.021.
31. Nicolas J.F., Guy B. Intradermal, epidermal and transcutaneous vaccination: from immunology to clinical practice. *Expert Rev Vaccines.* 2008; 7 (8): 1201–1214. DOI: 10.1586/14760584.7.8.1201.
32. Chen W.R., Adams R.L., Carubelli R., Nordquist R.E. Laser-photosensitizer assisted immunotherapy: a novel modality for cancer treatment. *Cancer Lett.* 1997; 115 (1): 25–30. DOI: 10.1016/s0304-3835(97)04707-1.
33. Zhou C., Chen X., Zhang Q., Wang J., Wu M.X. Laser mimicking mosquito bites for skin delivery of malaria sporozoite vaccines. *J. Control Release.* 2015; 204: 30–37. DOI: 10.1016/j.jconrel.2015.02.031.
34. Zhou F., Yang J., Zhang Y., Liu M., Lang M.L., Li M., Chen W.R. Local Phototherapy Synergizes with Immunoadjuvant for Treatment of Pancreatic Cancer through Induced Immunogenic Tumor Vaccine. *Clin Cancer Res.* 2018; 24 (21): 5335–5346. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1126.
35. Zhou F., Li X., Sheng S., Acquaviva J.T., Roman F.W., Eric W.H., Chen W.R. Anti-tumor responses induced by laser irradiation and immunological stimulation using a mouse mammary tumor model. *Journal of Innovative Optical Health Sciences.* 2013; 6. DOI: 10.1142/S1793545813500399.
36. Luo M., Shi L., Zhang F., Zhou F., Zhang L., Wang B., Wang P., Zhang Y., Zhang H., Yang D., Zhang G., Chen W.R., Wang X. Laser immunotherapy for cutaneous squamous cell carcinoma with optimal thermal effects to enhance tumour immunogenicity. *Int J. Hyperthermia.* 2018; 34 (8): 1337–1350. DOI: 10.1080/02656736.2018.1446221.
37. Naylor M.F., Zhou F., Geister B.V., Nordquist R.E., Li X., Chen W.R. Treatment of advanced melanoma with laser immunotherapy and ipilimumab. *J. Biophotonics.* 2017; 10 (5): 618–622. DOI: 10.1002/jbio.201600271.
38. Shi L., Luo M., Zhang F., Zhang L., Wang B., Liu P., Zhang Y., Zhang H., Yang D., Zhang G., Zhou F., Stepp H., Sroka R., Chen W.R., Wang X. Photothermal therapy enhanced the effectiveness of imiquimod against refractory cutaneous warts through boosting immune responses. *J. Biophotonics.* 2019; 12 (2). DOI: 10.1002/jbio.201800149.
39. Mitsunaga M., Ogawa M., Kosaka N., Rosenblum L.T., Choyke P.L., Kobayashi H. Cancer cell-selective in vivo near infrared photoimmunotherapy targeting specific membrane molecules. *Nat Med.* 2011; 17 (12): 1685–1691. DOI: 10.1038/nm.2554.
40. Kimizuka Y., Callahan J.J., Huang Z., Morse K., Katagiri W., Shigeta A., Bronson R., Takeuchi S., Shimaoka Y., Chan M.P.K., Zeng Y., Li B., Chen H., Tan R.Y.Y., Dwyer C., Mulley T., Leblanc P., Goudie C., Gelfand J., Tsukada K., Brauns T., Poznansky M.C., Bean D., Kashiwagi S. Semiconductor diode laser device adjuvanting intradermal vaccine. *Vaccine.* 2017; 35 (18): 2404–2412. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.03.036.

41. Yokomizo S., Katagiri W., Maki Y., Sano T., Inoue K., Fukushi M., Atochin D.N., Kushibiki T., Kawana A., Kimizuka Y., Kashiwagi S. Brief exposure of skin to near-infrared laser augments early vaccine responses. *Nanophotonics*. 2021; 10 (12): 3187–3197. DOI: 10.1515/nanoph-2021-0133.
42. Morse K., Kimizuka Y., Chan M.P.K., Shibata M., Shimaoka Y., Takeuchi S., Forbes B., Nirschl C., Li B., Zeng Y., Bronson R.T., Katagiri W., Shigeta A., Sîrbulescu R.F., Chen H., Tan R.Y.Y., Tsukada K., Brauns T., Gelfand J., Sluder A., Locascio J.J., Poznansky M.C., Anandasabapathy N., Kashiwagi S. Near-Infrared 1064 nm Laser Modulates Migratory Dendritic Cells To Augment the Immune Response to Intradermal Influenza Vaccine. *J. Immunol.* 2017; 199 (4): 1319–1332. DOI: 10.4049/jimmunol.1601873.
43. Kimizuka Y., Katagiri W., Locascio J.J., Shigeta A., Sasaki Y., Shibata M., Morse K., Sîrbulescu R.F., Miyatake M., Reeves P., Suematsu M., Gelfand J., Brauns T., Poznansky M.C., Tsukada K., Kashiwagi S. Brief Exposure of Skin to Near-Infrared Laser Modulates Mast Cell Function and Augments the Immune Response. *J. Immunol.* 2018; 201 (12): 3587–3603. DOI: 10.4049/jimmunol.1701687.
44. Gelfand J.A., Nazarian R.M., Kashiwagi S., Brauns T., Martin B., Kimizuka Y., Korek S., Botvinick E., Elkins K., Thomas L., Locascio J., Parry B., Kelly K.M., Poznansky M.C. A pilot clinical trial of a near-infrared laser vaccine adjuvant: safety, tolerability, and cutaneous immune cell trafficking. *FASEB J.* 2019; 33 (2): 3074–3081. DOI: 10.1096/fj.201801095R.
45. Sokolovski S.G., Zolotovskaya S.A., Goltsov A., Pourreyaon C., South A.P., Rafailov E.U. Infrared laser pulse triggers increased singlet oxygen production in tumour cells. *Sci Rep.* 2013; 3: 3484. DOI: 10.1038/srep03484.
46. Katagiri W., Lee G., Tanushi A., Tsukada K., Choi H.S., Kashiwagi S. High-throughput single-cell live imaging of photobiomodulation with multispectral near-infrared lasers in cultured T cells. *J. Biomed Opt.* 2020; 25 (3): 1–18. DOI: 10.1117/1.JBO.25.3.036003v.
47. Lopes P.P., Todorov G., Pham T.T., Nesburn A.B., Bahraoui E., BenMohamed L. Laser Adjuvant-Assisted Peptide Vaccine Promotes Skin Mobilization of Dendritic Cells and Enhances Protective CD8+ TEM and TRM Cell Responses against Herpesvirus Infection and Disease. *J. Virol.* 2018; 92 (8). DOI: 10.1128/JVI.02156-17.
48. Wang J., Shah D., Chen X., Anderson R.R., Wu M.X. A micro-sterile inflammation array as an adjuvant for influenza vaccines. *Nat Commun.* 2014; 5: 4447. DOI: 10.1038/ncomms5447.
49. Scheibelhofer S., Strobl A., Hoepflinger V., Thalhamer T., Steiner M., Thalhamer J., Weiss R. Skin vaccination via fractional infrared laser ablation – Optimization of laser-parameters and adjuvantation. *Vaccine.* 2017; 35 (14): 1802–1809. DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.11.105.
50. Wang J., Li B., Wu M.X. Effective and lesion-free cutaneous influenza vaccination. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015; 112 (16): 5005–5010. DOI: 10.1073/pnas.1500408112.
51. Kim K.S., Kim H., Park Y., Kong W.H., Lee S.W., Kwok S.J., Hahn S.K., Yun S.H. Noninvasive Transdermal Vaccination Using Hyaluronan Nanocarriers and Laser Adjuvant. *Adv Funct Mater.* 2016; 26 (15): 2512–2522. DOI: 10.1002/adfm.201504879.
52. Alexandratou E., Yova D., Handris P. Human fibroblast alterations induced by low power laser irradiation at the single cell level using confocal microscopy. *Photochemical Photobiological Science.* 2003; 1 (8): 547–552.
53. Roit A., Brostoff J., Mail D. *Immunologiya* [Immunology]. Moscow: Mir; 2000. 592 (in Russian).
54. Watman N.P., Crespo L., Davis B. Differential effect on fresh and cultured T cells of PHA-induced changes in free cytoplasmic calcium: relation to IL-2 receptor expression, IL-2 production, and proliferation. *Cellular Immun.* 1988; 111 (1): 158–166.
55. Manteyfel' V.M., Karu T.Y. Izluchenie He-Ne lazera deystvuet na T- i ne deystvuet na V-limfotsity. Tsitofluorimetricheskii analiz khromatina [Efficacy of He-Ne laser radiation on T- and B-lymphocytes. Cytofluorimetric analysis of chromatin]. *Doklady Akademii nauk.* 1999; 365 (2): 267–269 (in Russian).
56. Adachi Y., Kindzelskii A.L., Ohno N., Yadomae T., Petty H.R. Amplitude and frequency modulation of metabolic signals in leukocytes: synergistic role of IFN-gamma in IL-6- and IL-2-mediated cell activation. *J. Immunol.* 1999; 163 (8): 4367–4374.
57. Rosenspire A.J., Kindzelskii A.L., Petty H.R. Interferon-gamma and sinusoidal electric fields signal by modulating NAD(P)H oscillations in polarized neutrophils. *Biophys J.* 2000; 79 (6): 3001–3008. DOI: 10.1016/S0006-3495(00)76536-2.
58. Pozner J.M., Goldberg D.J. Histologic effect of a variable pulsed Er:YAG laser. *Dermatol Surg.* 2000; 26 (8): 733–736. DOI: 10.1046/j.1524-4725.2000.00035.x.

59. Saedi N., Petelin A., Zachary C. Fractionation: a new era in laser resurfacing. *Clin Plast Surg.* 2011; 38 (3): 449–461. DOI: 10.1016/j.cps.2011.02.008.
60. Wang J., Shah D., Chen X., Anderson R.R., Wu M.X. A micro-sterile inflammation array as an adjuvant for influenza vaccines. *Nat Commun.* 2014; 5: 4447. DOI: 10.1038/ncomms5447.
61. Li P., Wang J., Cao M., Deng Q., Jiang S., Wu M.X., Lu L. Topical Application of a Vitamin A Derivative and Its Combination With Non-ablative Fractional Laser Potentiates Cutaneous Influenza Vaccination. *Front Microbiol.* 2018; 9: 2570. DOI: 10.3389/fmicb.2018.02570.
62. Larange A., Cheroutre H. Retinoic Acid and Retinoic Acid Receptors as Pleiotropic Modulators of the Immune System. *Annu Rev Immunol.* 2016; 34: 369–394. DOI: 10.1146/annurev-immunol-041015-055427.
63. Daoud A.A., Gianatasio C., Rudnick A., Michael M., Waibel J. Efficacy of Combined Intense Pulsed Light (IPL) With Fractional CO<sub>2</sub>-Laser Ablation in the Treatment of Large Hypertrophic Scars: A Prospective, Randomized Control Trial. *Lasers Surg Med.* 2019; 51 (8): 678–685. DOI: 10.1002/lsm.23092.
64. Schipper P., van der Maaden K., Romeijn S., Oomens C., Kersten G., Jiskoot W., Bouwstra J. Repeated fractional intradermal dosing of an inactivated polio vaccine by a single hollow microneedle leads to superior immune responses. *J. Control Release.* 2016; 242: 141–147. DOI: 10.1016/j.jconrel.2016.07.055.
65. Farkas J.P., Richardson J.A., Burrus C.F., Hoopman J.E., Brown S.A., Kenkel J.M. In vivo histopathologic comparison of the acute injury following treatment with five fractional ablative laser devices. *Aesthet Surg J.* 2010; 30 (3): 457–464. DOI: 10.1177/1090820X10373060.
66. Haedersdal M., Sakamoto F.H., Farinelli W.A., Doukas A.G., Tam J., Anderson R.R. Fractional CO<sub>2</sub> laser-assisted drug delivery. *Lasers Surg Med.* 2010; 42 (2): 113–122. DOI: 10.1002/lsm.20860.
67. Bachhav Y.G., Summer S., Heinrich A., Bragagna T., Böhler C., Kalia Y.N. Effect of controlled laser microporation on drug transport kinetics into and across the skin. *J Control Release.* 2010; 146 (1): 31–36. DOI: 10.1016/j.jconrel.2010.05.025.
68. Weiss R., Hessenberger M., Kitzmüller S., Bach D., Weinberger E.E., Krautgartner W.D., Hauser-Kronberger C., Malissen B., Boehler C., Kalia Y.N., Thalhamer J., Scheiblhofer S. Transcutaneous vaccination via laser microporation. *J Control Release.* 2012; 162 (2): 391–399. DOI: 10.1016/j.jconrel.2012.06.031.
69. Joshi D., Gala R.P., Uddin M.N., D'Souza M.J. Novel ablative laser mediated transdermal immunization for microparticulate measles vaccine. *Int J. Pharm.* 2021; 606. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2021.120882.
70. Teunissen M.B., Zehrung D. Cutaneous vaccination – Protective immunization is just a skin-deep step away. *Vaccine.* 2015; 33 (37): 4659–4662. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.07.079.
71. Chen X., Shah D., Kosiratna G., Manstein D., Anderson R.R., Wu M.X. Facilitation of transcutaneous drug delivery and vaccine immunization by a safe laser technology. *J. Control Release.* 2012; 159 (1): 43–51. DOI: 10.1016/j.jconrel.2012.01.002.
72. Hessenberger M., Weiss R., Weinberger E.E., Boehler C., Thalhamer J., Scheiblhofer S. Transcutaneous delivery of CpG-adjuvanted allergen via laser-generated micropores. *Vaccine.* 2013; 31 (34): 3427–3434. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.09.086.
73. Kumar M.N.K., Zhou C., Wu MX. Laser-facilitated epicutaneous immunotherapy to IgE-mediated allergy. *J. Control Release.* 2016; 235: 82–90. DOI: 10.1016/j.jconrel.2016.05.057.
74. Machado Y., Duinkerken S., Hoepflinger V., Mayr M., Korotchenko E., Kurtaj A., Pablos I., Steiner M., Stoecklinger A., Lübbers J., Schmid M., Ritter U., Scheiblhofer S., Ablinger M., Wally V., Hochmann S., Raninger A.M., Strunk D., van Kooyk Y., Thalhamer J., Weiss R. Synergistic effects of dendritic cell targeting and laser-microporation on enhancing epicutaneous skin vaccination efficacy. *J. Control Release.* 2017; 266: 87–99. DOI: 10.1016/j.jconrel.2017.09.020.
75. Scheiblhofer S., Strobl A., Hoepflinger V., Thalhamer T., Steiner M., Thalhamer J., Weiss R. Skin vaccination via fractional infrared laser ablation – Optimization of laser-parameters and adjuvantation. *Vaccine.* 2017; 35 (14): 1802–1809. DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.11.105.
76. Joubert I.A., Kovacs D., Scheiblhofer S., Winter P., Korotchenko E., Strandt H., Weiss R. Mast cells and  $\gamma\delta$  T cells are largely dispensable for adaptive immune responses after laser-mediated epicutaneous immunization. *Vaccine.* 2020; 38 (5): 1015–1024. DOI: 10.1016/j.vaccine.2019.11.051.

**Information about the authors**

**Zayneeva Roza Shamilevna**, Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor, Chair of Physiology and Pathophysiology, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: r.zayneeva@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7784-2404>.

**Gil'mutdinova Aygul' Kamilovna**, Trainee Researcher, Laboratory of Nonlinear and Microwave Photonics, S.P. Kapitsa Research and Technology Institute, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: gilmutdinovaajgul@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9937-8000>.

**Zolotovskiy Igor' Olegovich**, Candidate of Sciences (Physics and Mathematics), Leading Researcher, Laboratory of Nonlinear and Microwave Photonics, S.P. Kapitsa Research and Technology Institute, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: rafzol.14@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1793-5211>.

**Khokhlova Anna Vyacheslavovna**, Junior Researcher, Laboratory of Nonlinear and Microwave Photonics, S.P. Kapitsa Research and Technology Institute, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: avhohlova@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3976-8805>.

**Ribenek Valeriya Aleksandrovna**, Research Assistant, Laboratory of Nonlinear and Microwave Photonics, S.P. Kapitsa Research and Technology Institute, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: ribl98@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9233-5339>.

**Gening Tat'yana Petrovna**, Doctor of Sciences (Biology), Professor, Head of the Chair of Physiology and Pathophysiology, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: naum-53@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5117-1382>.

**For citation**

Zayneeva R.Sh., Gil'mutdinova A.K., Zolotovskiy I.O., Khokhlova A.V., Ribenek V.A., Gening T.P. Lazernye ad'yuvanty: osobennosti i osnovnye kharakteristiki [Laser adjuvants: Key features and specificity]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2022; 4: 93–108. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-4-93-108 (in Russian).

УДК 575.17; 612.59

DOI 10.34014/2227-1848-2022-4-109-119

## ОЦЕНКА РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ГЕНОВ-КАНДИДАТОВ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ПОПУЛЯЦИИ ПРИШЛЫХ ЖИТЕЛЕЙ СЕВЕРО-ВОСТОКА РОССИИ

И.Н. Безменова

НИЦ «Арктика» ДВО РАН, г. Магадан, Россия

*Артериальная гипертензия (АГ) является одной из серьезнейших проблем современного здравоохранения, а в северных регионах приобретает катастрофический характер, являясь наиболее распространенной причиной ранней инвалидности и смертности трудоспособного пришлого населения. В условиях высоких широт АГ характеризуется более тяжелым течением, сопровождается ранним поражением органов-мишеней, чаще возникает у лиц молодого возраста. АГ проявляется в результате сочетанного взаимодействия полиморфизмов генов, вовлеченных в регуляцию артериального давления, и провоцирующих развитие заболевания факторов среды.*

*Целью исследования является оценка распространенности полиморфизмов четырех генов-кандидатов развития АГ (AGT (rs4762), AGTR1 (rs5186), ADD1 (rs4961), NOS3 (rs2070744)) в популяции пришлого населения Северо-Востока России.*

*Материалы и методы. В поперечном одномоментном исследовании приняли участие практически здоровые неродственные мужчины, преимущественно европейцы, проживающие или рожденные на территории Магаданской области, в количестве 101 чел. Средний возраст обследуемых составил  $46,12 \pm 1,5$  года (от 20 до 77 лет). Методом ПЦР проведено молекулярно-генетическое тестирование генов, непосредственно участвующих в детерминации работы основных систем регуляции уровня артериального давления: AGT, AGTR1, ADD1, NOS3. Рассчитаны фенотипические, генные частоты, наблюдаемый и ожидаемый уровень гетерозиготности, индекс фиксации Райта (D), генетические расстояния между популяциями (по Nei). Визуализация генетических взаимоотношений различных популяций проведена методами кластерного анализа и многомерного шкалирования.*

*Результаты. В популяции пришлого населения Северо-Востока России распределение генотипов соответствует равновесию Харди – Вайнберга ( $p > 0,05$ ). Уровень аллельного разнообразия по изученным локусам варьирует от  $H_o = 0,25$  (для локуса AGT) до  $H_o = 0,44$  (для локуса eNOS).*

*Выводы. В результате исследования были выявлены особенности распределения частот генов-кандидатов АГ в популяции пришлых жителей Северо-Востока России. Установлено, что аллельные варианты, увеличивающие риск развития АГ, являются минорными, их частота варьирует от 13,37 % (аллель AGT\*T локуса AGT) до 35,64 % (аллель eNOS\*C локуса eNOS).*

**Ключевые слова:** генетическая структура, адаптация, популяции человека, Север.

**Введение.** Проживание человека в экстремальных климатических условиях является сильнейшим стрессовым фактором для организма человека, подрывающим его функциональные резервы. Для высоких широт основными детерминантами системы адаптации человека выступают особенности фотопериодики (продолжительный световой день летом, нормальная фотопериодика весной и осенью, продолжительная полярная ночь зимой); гелиофизические факторы, негативно влияющие на состояние здоровья человека; перепады атмосферного давления; геохимические особенности и наличие биогеохимических

провинций; значительные годовые амплитуды колебания температур [1, 2]. Результатом давления естественного отбора на популяции коренных северных этносов в экстремальных климатических условиях становятся уникальные генетически закрепленные механизмы адаптации, оптимально отвечающие требованиям среды [3–10].

В настоящее время основную часть населения Северо-Востока России составляют пришлые жители (адаптанты), приехавшие сюда из более южных регионов [11]. Установлено, что лишь у трети адаптантов имеются наследственно обусловленные механизмы,

позволяющие длительно сохранять здоровье в экстремальных климато-геофизических условиях высоких широт. У остальной части пришлых жителей формируется ряд дизадаптивных и патологических расстройств, ведущих к преждевременному старению и сокращению продолжительности жизни [11–13]. Детальное же изучение генофонда вновь сформировавшейся популяции пришлых жителей-северян до сих пор не проводилось.

Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы отражает «цену адаптации» к дискомфортным условиям проживания [14]. В условиях высоких широт наиболее сильное напряжение в своей работе испытывает сердечно-сосудистая система [15]. Это связано с увеличением энергозатрат организма, повышением тонуса периферических сосудов при длительном действии низких температур. Адаптационным физиологическим ответом на воздействие неблагоприятных климатических факторов является поддержание у населения северных регионов более высокого уровня артериального давления по сравнению с жителями комфортных климатических зон [16], что в дальнейшем ведет к увеличению риска развития артериальной гипертензии.

Артериальная гипертензия (АГ) – это одна из серьезнейших проблем современного здравоохранения, которая на Севере приобретает катастрофический характер, являясь наиболее распространенной причиной ранней инвалидности и смертности трудоспособного населения. В условиях высоких широт АГ характеризуется более тяжелым течением, сопровождается ранним поражением органов-мишеней, чаще возникает у лиц молодого возраста [17, 18]. В литературе имеются данные, что в основе развития и прогрессирования АГ у жителей северных регионов лежат нарушения процессов адаптации к факторам внешней среды, прежде всего к климато-метеорологическим и гелиогеофизическим, изменения которых в условиях высоких широт носят экстремальный характер [17–19]. Вместе с тем мероприятия по профилактике и лечению АГ в экстремальных климато-географических условиях Севера, разработанные без учета экологических особенностей развития и тече-

ния заболевания, часто оказываются недостаточно эффективными [17, 20].

Установлено, что АГ является результатом сочетанного взаимодействия образа жизни, генетических факторов и факторов окружающей среды [21]. Так, в результате сравнительного анализа распространенности полиморфизмов генов, вовлеченных в регуляцию артериального давления, у различных этнических групп жителей Крайнего Севера, страдающих АГ, были обнаружены статистически значимые различия между представителями коренных малочисленных народов и некоренными этническими группами по полиморфизмам генов ADD (1378 G/T), AGT (521 C/T), AGTR1 (1166 A/C), CYP 1B2-344 T/C, NOS3 (786 T/C, 894 G/T) [22, 23]. Данные различия авторы связывают с этническими особенностями рассматриваемых групп. В серии работ по изучению факторов риска развития АГ у молодого населения Европейского Севера было показано, что некоторые варианты полиморфизмов генов (AGT (521T/T), AGT2R1 (1666C/C), NOS3 (-786C/C)) повышают риск развития дисбаланса вазоактивных факторов в сторону вазоконстрикторных и могут рассматриваться в качестве генетических предикторов риска развития АГ у жителей арктических и приарктических территорий [16, 24]. В связи с вышесказанным актуальным является изучение распространенности патологических аллелей генов-кандидатов формирования патологии сердечно-сосудистой системы в популяции жителей Северо-Востока России.

**Цель исследования.** Оценить распространенность полиморфизмов четырех генов-кандидатов развития артериальной гипертензии (AGT (rs4762), AGTR1 (rs5186), ADD1 (rs4961), NOS3 (rs2070744)) в популяции пришлого населения Северо-Востока России.

**Материалы и методы.** В поперечном одномоментном исследовании принял участие 101 доброволец. Сбор материала проводился у практически здоровых неродственных мужчин, преимущественно европейцев, проживающих или рожденных на территории Магаданской области. Формирование выборок осуществлялось сплошным методом. Средний

возраст обследуемых составил  $46,12 \pm 1,5$  года (от 20 до 77 лет).

Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта, закрепленными в Хельсинкской декларации (2013). Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом НИЦ «Арктика» ДВО РАН (заключение от 26.11.2021). До включения в исследование у всех участников получено письменное информированное согласие. В соответствии с законом о персональных данных данные были деперсонализованы.

Молекулярно-генетические исследования функционирования сердечно-сосудистой системы, в частности анализ полиморфизмов в генах, непосредственно участвующих в детерминации работы основных систем регуляции уровня артериального давления: AGT (rs4762), AGTR1 (rs5186), ADD1 (rs4961), NOS3 (rs2070744), – проводились на базе лаборатории молекулярной генетики человека кафедры медико-биологических дисциплин НИУ БелГУ (руководитель – проф., д.м.н. М.И. Чурносков). Выделение ДНК осуществлялось методом фенол-хлороформной экстракции с последующим генотипирова-

нием полиморфизмов исследуемых локусов методом полимеразной цепной реакции.

Расчет фенотипических и генных частот, наблюдаемого и ожидаемого уровня гетерозиготности, индекса фиксации Райта (D) проводился стандартными методами [25, 26]. Соответствие частот генотипов равновесию Харди – Вайнберга оценивалось с использованием критерия  $\chi^2$  (Пирсона) (при  $p > 0,05$  равновесие выполняется). Достоверность различий в частотах аллелей между исследованными выборками определялась по критерию  $\chi^2$  с применением поправки Йетса на непрерывность (при  $p \leq 0,05$  результаты считались статистически значимыми) [27]. Вычисления производились с использованием онлайн-калькулятора, размещенного на сайте medstatistic.ru. Расчет генетических расстояний между популяциями проводился согласно Nei [28] в программе DJgenetic [29]. Обработка полученного материала и визуализация генетических взаимоотношений между популяциями производились методами кластерного анализа и многомерного шкалирования с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0.

**Результаты и обсуждение.** Результаты генотипирования мужчин по исследуемым локусам приведены в табл. 1 и 2.

Таблица 1  
Table 1

**Распределение генотипов, наблюдаемой и ожидаемой гетерозиготности, индекса фиксации по локусам eNOS (rs2070744), AGT (rs4762), AGTR1 (rs5186), ADD1 (rs4961) в группе пришлого населения Северо-Востока России**

**Genotype, observed and expected heterozygosity and fixation index of eNOS (rs2070744), AGT (rs4762), AGTR1 (rs5186), ADD1 (rs4961) genes in the newly arrived population of the North-East Russia**

Локус Locus	Показатель Parameter	Значение показателя Value	
eNOS (rs2070744)	$\Sigma N$	101	
	$N_o (N_e)$	TT	43 (41,83)
		TC	44 (46,34)
		CC	14 (12,83)
	$\chi^2_{(HWE)} (p)$	0,26 ( $>0,05$ )	
	$H_o (H_e)$	0,44 (0,46)	
D (t)	-0,05 (0,44)		

Локус Locus	Показатель Parameter		Значение показателя Value
AGT (rs4762)	$\Sigma N$		101
	$N_o (N_e)$	CC	75 (75,80)
		CT	25 (23,39)
		TT	1 (1,80)
	$\chi^2_{(HWE)} (p)$		0,48 (>0,05)
	$H_o (H_e)$		0,25 (0,23)
D (t)		0,07 (0,29)	
AGTR1 (rs5186)	$\Sigma N$		100
	$N_o (N_e)$	AA	55 (55,50)
		AC	39 (37,99)
		CC	6 (6,50)
	$\chi^2_{(HWE)} (p)$		0,07 (>0,05)
	$H_o (H_e)$		0,39 (0,38)
D (t)		0,03 (0,18)	
ADD1 (rs4961)	$\Sigma N$		101
	$N_o (N_e)$	GG	67 (67,39)
		GT	31 (30,22)
		TT	3 (3,39)
	$\chi^2_{(HWE)} (p)$		0,07 (>0,05)
	$H_o (H_e)$		0,31 (0,30)
D (t)		0,03 (0,13)	

**Примечание.**  $\Sigma N$  – объем выборки;  $N_o$  – наблюдаемое распределение фенотипов;  $N_e$  – ожидаемое распределение фенотипов;  $\chi^2_{(HWE)}$  – показатель соответствия распределения частот генотипов равновесию Харди – Вайнберга;  $p$  – достигнутый уровень значимости для  $\chi^2_{(HWE)}$ ;  $H_o$  – наблюдаемая гетерозиготность;  $H_e$  – ожидаемая гетерозиготность;  $D$  – индекс фиксации Райта;  $t$  – критерий Стьюдента, характеризующий индекс фиксации.

**Note.**  $\Sigma N$  – Sample size;  $N_o$  – observed phenotype frequency;  $N_e$  – expected phenotype frequency;  $\chi^2_{(HWE)}$  – Hardy-Weinberg equilibrium of genotype frequencies;  $p$  – significance level for  $\chi^2_{(HWE)}$ ;  $H_o$  – observed heterozygosity;  $H_e$  – expected heterozygosity;  $D$  – Wright's fixation index;  $t$  – Student's t-test.

Исследование частот генотипов полиморфных маркеров изученных генов показало, что в популяции пришлого населения Северо-Востока эмпирическое распределение генотипов соответствует теоретически ожидаемому при равновесии Харди – Вайнберга ( $p > 0,05$ ). По локусу eNOS (rs2070744) можно отметить снижение фактической гетерозигот-

ности по сравнению с теоретической, вследствие чего индекс фиксации Райта приобретает отрицательное значение ( $D = -0,05$ ).

Уровень аллельного разнообразия по изученным локусам варьирует от  $H_o = 0,25$  (для локуса AGT (rs4762)) до  $H_o = 0,44$  (для локуса eNOS (rs2070744)).

Таблица 2

Table 2

Анализ частот аллелей и генотипов по локусам eNOS (rs2070744), AGT (rs4762), AGTR1 (rs5186), ADD1 (rs4961) в группе пришлого населения Северо-Востока России

Allele and genotype frequency of eNOS (rs2070744), AGT (rs4762), AGTR1 (rs5186), ADD1 (rs4961) genes in the newly arrived population of the North-East Russia

Локус Locus	Распределение частот аллелей/генотипов, n (%) Allele/Genotype frequency in the newly-arrived population of the North-East Russia, n (%)		$\chi^2$	p	
eNOS (rs2070744)	Частота аллелей Allele frequency	T	130 (64,36)	0,26	>0,05
		C	72 (35,64)		
	Частота генотипов Genotype frequency	TT	43 (42,57)		
		TC	44 (43,56)		
		CC	14 (13,87)		
AGT (rs4762)	Частота аллелей Allele frequency	C	175 (86,63)	0,48	>0,05
		T	27 (13,37)		
	Частота генотипов Genotype frequency	TT	1 (0,99)		
		CT	25 (24,75)		
		CC	75 (74,26)		
AGTR1 (rs5186)	Частота аллелей Allele frequency	A	149 (74,50)	0,07	>0,05
		C	51 (25,50)		
	Частота генотипов Genotype frequency	AA	55 (55,00)		
		AC	39 (39,00)		
		CC	6 (6,00)		
ADD1 (rs4961)	Частота аллелей Allele frequency	G	165 (81,68)	0,07	>0,05
		T	37 (18,32)		
	Частота генотипов Genotype frequency	GG	67 (66,34)		
		GT	31 (30,69)		
		TT	3 (2,97)		

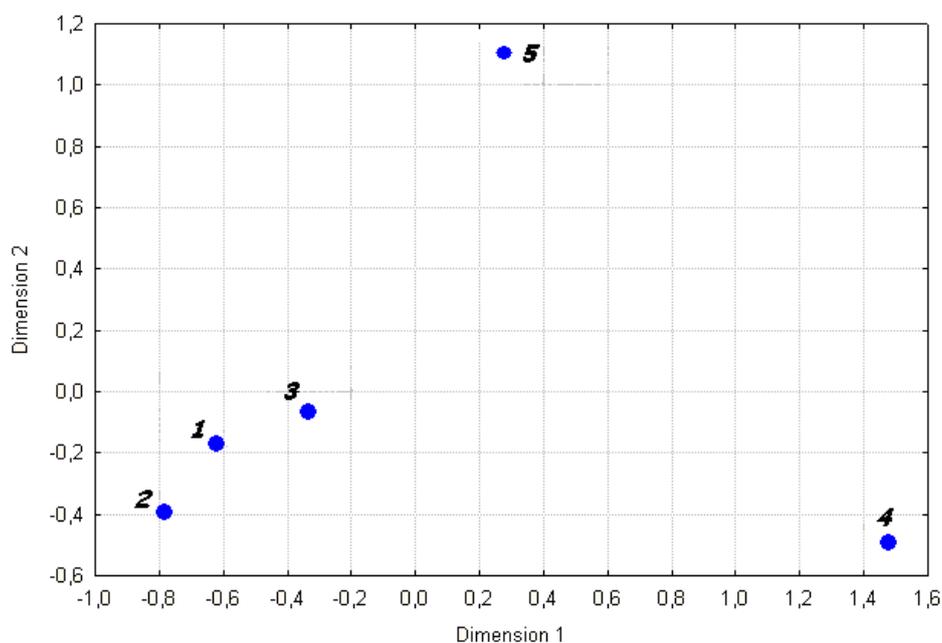
Анализ генных частот по локусам eNOS (rs2070744), AGT (rs4762), AGTR1 (rs5186), ADD1 (rs4961) в популяции пришлых жителей Северо-Востока России показал, что дикий аллель является преобладающим по распространенности, что соответствует общемировым

данным [13–15]. Установлено, что аллельные варианты, увеличивающие риск развития АГ, являются минорными в исследованной популяции и их частота варьирует от 13,37 % (аллель AGT\*Т локуса AGT (rs4762)) до 35,64 % (аллель eNOS\*С локуса eNOS (rs2070744)).

Далее для оценки положения популяции пришлого населения Северо-Востока в пространстве частот генов нами был проведен сравнительный анализ с мировыми популяциями по частотам генов (из баз данных [30–32]) изученных полиморфизмов. Установлено, что по частотам генов популяция пришлого населения Северо-Востока России наиболее близка к европейской и американской популяциям.

Следующим этапом нашего исследования стала визуализация генетических взаимоотношений популяции пришлох жителей Северо-Востока России и общемировых популяций в пространстве генетических расстояний. Ми-

нимальные генетические расстояния у пришлох жителей Северо-Востока фиксируются с популяцией европейцев. На основании матриц генетических расстояний проведены кластерный анализ и многомерное шкалирование. На рис. 1 представлен график двумерного шкалирования (5 итераций, величина стресса  $S_0=0,003$ , кривая Шепарда удовлетворительная), на котором в пространстве координат генетических расстояний в четком соответствии с географическим положением популяция пришлох жителей Северо-Востока России заняла промежуточное положение между европейской и американской популяцией.



**Рис. 1.** График двумерного шкалирования популяции пришлох жителей Северо-Востока России (1) и основных общемировых популяций (2 – европейцы, 3 – американцы, 4 – азиаты, 5 – африканцы)

**Fig. 1.** 2D graph of multidimensional scaling of the newly-arrived population of the North-East Russia (1) and the main global populations (2 – Europeans, 3 – Americans, 4 – Asians, 5 – Africans)

**Заключение.** В результате исследования были выявлены особенности распределения частот генов-кандидатов артериальной гипертензии в популяции пришлох жителей Северо-Востока России. Показано, что распространенность полиморфизмов четырех генов-кандидатов развития артериальной гипертензии (AGT (rs4762), AGTR1 (rs5186), ADD1 (rs4961), NOS3 (rs2070744)) в рассматриваемой популяции близка к таковой у европейцев, прожи-

вающих в более комфортных климатических условиях. Установлено, что аллельные варианты, увеличивающие риск развития артериальной гипертензии, являются минорными, их частота варьирует от 13,37 % (аллель AGT\*T локуса AGT) до 35,64 % (аллель eNOS\*C локуса eNOS).

Работа выполнена за счет бюджетного финансирования НИЦ «Арктика» ДО РАН в рамках выполнения темы «Изучение межси-

стемных и внутрисистемных механизмов реакций в формировании функциональных адаптивных резервов организма человека «серверного типа» на разных этапах онтогенеза

лиц, проживающих в дискомфортных и экстремальных условиях, с определением интегральных информативных индексов здоровья» (рег. номер АААА-А21-121010690002-2).

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

### Литература

1. Осипова Л.П., Личман Д.В., Холлмарк Б. Современная геномика в изучении проблем адаптации человека к климату в высоких широтах Сибири. Научные результаты биомедицинских исследований. 2020; 6 (3): 323–337. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-3-0-4.
2. Казначеев В.П., Куликов В.Ю., Панин Л.Е., Казначеева В.П. (ред.). Механизмы адаптации человека в условиях высоких широт. Ленинград: Медицина; 1980. 200.
3. Малярчук Б.А. Генетическая структура, адаптация и здоровье коренного населения Северо-Восточной Азии (современное состояние проблемы). Вестник Северо-Восточного научного центра ДВО РАН. 2017; 2: 118–127.
4. Sikora M., Allentoft M.E., Vinner L. The population history of northeastern Siberia since the Pleistocene. Nature. 2019; 570 (7760): 182–188. DOI: 10.1038/s41586-019-1279-z.
5. Stepanov V.A., Kharkov V.N., Vagaitseva K.V. Search for genetic markers of climatic adaptation in populations of North Eurasia. Russian Journal of Genetics. 2017; 53 (11): 1172–1183. DOI: 10.7868/S0016675817110121.
6. Snodgrass J.J., Sorensen M.V., Tarskaia L.A., Leonard W.R. Adaptive dimensions of health research among indigenous Siberians. Am J. Hum Biol. 2007; 19 (2): 165–180. DOI: 10.1002/ajhb.20624.
7. Khrunin A.V., Khvorykh G.V., Fedorov A.N., Limborska S.A. Genomic landscape of the signals of positive natural selection in populations of Northern Eurasia: A view from Northern Russia. PLoS ONE. 2020; 15 (2): e0228778. DOI: 10.1371/journal.pone.0228778.
8. Hallmark B., Karafet T.M., Hsieh Ping Hsun, Osipova L.P., Watkins J.C., Hammer M.F. Genomic Evidence of Local Adaptation to Climate and Diet in Indigenous Siberians. Molecular Biology and Evolution. 2019; 36 (2): 315–327. DOI: 10.1093/molbev/msy211.
9. Cardona A., Pagani L., Antao T. Genome-Wide Analysis of Cold Adaptation in Indigenous Siberian Populations. PLoS ONE. 2014; 9 (5): e98076. DOI: 10.1371/journal.pone.0098076.
10. Hancock A.M., Witonsky D.B., Ehler E. Human adaptations to diet, subsistence, and ecoregion are due to subtle shifts in allele frequency. In the Light of Evolution. 2010; 107 (suppl. 2): 8924–8930. DOI: 10.1073/pnas.0914625107.
11. Панин Л.Е. Фундаментальные проблемы приполярной и арктической медицины. Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2013; 33 (6): 5–10.
12. Никитин Ю.П., Хаснулин В.И., Гудков А.Б. Современные проблемы северной медицины и усилия ученых по их решению. Вестник Северного (Арктического) федерального университета. Серия: Медико-биологические науки. 2014; 3: 63–72.
13. Максимов А.Л. Современные проблемы адаптационных процессов и экологии человека в приполярных и арктических регионах России: концептуальные подходы к решению. Ульяновский медико-биологический журнал. 2015; 1: 131–143.
14. Хаснулин В.И., Безпрозванная Е.А., Хаснулина А.В., Волкова Т.В. Адаптационно-восстановительные возможности у больных с артериальной гипертензией, проживающих на Севере. Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. 2009; 7 (1): 48–53.
15. Аверьянова И.В., Вдовенко С.И. Оценка степени напряжения функционального состояния организма человека при различных сроках адаптации к условиям Севера. Экология человека. 2021; 7: 12–17. DOI: 10.33396/1728-0869-2021-7-12-17.
16. Бебякова Н.А., Феликсова О.М., Хромова А.В., Шабалина И.А. Роль полиморфизма -786Т>С гена эндотелиальной NO-синтазы в формировании факторов риска развития артериальной гипертензии. Экология человека. 2018; 4: 36–42. DOI: 10.33396/1728-0869-2018-4-36-42.

17. Хаснулин В.И., Севостьянова Е.В. Роль патологической метеочувствительности в развитии артериальной гипертензии на Севере. Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2013; 1 (25): 92–101.
18. Зенченко Т.А., Варламова Н.Г. Характеристики реакции показателей гемодинамики здоровых людей на изменения метеорологических и геомагнитных факторов в условиях Севера. Геофизические процессы и биосфера. 2015; 14 (2): 50–66.
19. Варламова Н.Г. Артериальное давление у мужчин и женщин Севера. Известия Коми научного центра УрО РАН. 2011; 4 (8): 52–55.
20. Колпаков А.Р., Розуменко А.А., Панин Л.Е. Приполярная медицина: итоги, проблемы, перспективы. Вестник Уральской медицинской академической науки. 2014; 2 (48): 56–59.
21. Pim van der Harst P., Verweij N. Identification of 64 Novel Genetic Loci Provides an Expanded View on the Genetic Architecture of Coronary Artery Disease. *Circ Res.* 2018; 122 (3): 433–443. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.312086; PMID: 29212778; PMCID: PMC5805277.
22. Стрекаловская А.А., Петрова П.Г., Комзин К.В. Чувствительность сердечно-сосудистой системы человека к геомагнитной возмущенности в Арктической зоне РС(Я) и полиморфизмы генов, регулирующих артериальное давление. Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Серия: Медицинские науки. 2021; 4 (25): 29–34. DOI: 10.25587/SVFU.2021.25.4.004.
23. Комзин К.В. Полиморфизмы генов, вовлеченных в регуляцию артериального давления у различных этнических групп жителей Крайнего Севера Якутии, страдающих артериальной гипертензией. Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Серия: Медицинские науки. 2019; 4 (17): 5–12. DOI: 10.25587/SVFU.2019.4(17).54733.
24. Бебякова Н.А., Первухина О.А., Фадеева Н.А., Хромова А.В. Полиморфизм генов AGT, AGT2R1 и NOS3 как фактор риска развития дисбаланса вазоактивных факторов. Экология человека. 2020; 10: 4–9. DOI: 10.33396/1728-0869-2020-10-4-9.
25. Ли Ч. Введение в популяционную генетику. М.: Мир; 1995. 555.
26. Животовский Л.А. Статистические методы анализа частот генов в природных популяциях. Итоги науки и техники. Общая генетика. ВИНТИ. 1983; 8: 76–104.
27. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера; 2002. 312.
28. Кузнецов В.М. Методы Нея для анализа генетических различий между популяциями. Проблемы биологии продуктивных животных. 2020; 1: 91–110.
29. Balanovsky O., Rootsi S., Pshenichnov A., Kivisild T., Churnosov M., Evseeva I., Pocheshkhova E., Boldyreva M., Yankovsky N., Balanovska E., Villems R. Two sources of the Russian patrilineal heritage in their Eurasian context. *Am. J. Hum. Genet.* 2008; 82 (1): 236–250. DOI: 10.1016/j.ajhg.2007.09.019.
30. ALFRED (Allele Frequency Database). URL: <https://alfred.med.yale.edu/Alfred> (дата обращения: 01.07.2022).
31. Database catalogs of single nucleotide polymorphisms. URL: <https://www.snpedia.com/index.php/SNPedia> (дата обращения: 01.07.2022).
32. Database of The National Center for Biotechnology Information. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp> (дата обращения: 01.07.2022).

Поступила в редакцию 13.07.2022; принята 22.09.2022.

#### Автор

**Безменова Ирина Николаевна** – кандидат биологических наук, доцент, научный сотрудник лаборатории физиологии экстремальных состояний, НИЦ «Арктика» ДВО РАН. 685000, Россия, г. Магадан, пр. К. Маркса, 24; e-mail: lependina\_bel@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3251-5159>.

#### Образец цитирования

Безменова И.И. Оценка распространенности генов-кандидатов артериальной гипертензии в популяции пришлых жителей Северо-Востока России. Ульяновский медико-биологический журнал. 2022; 4: 109–119. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-4-109-119.

## PREVALENCE OF ARTERIAL HYPERTENSION CANDIDATE GENES IN THE NEWLY ARRIVED POPULATION OF THE NORTH-EAST RUSSIA

I.N. Bezmenova

Research Center "Arktika", Russian Academy of Sciences, Magadan, Russia

Arterial hypertension (AH) is one of the most serious problems of modern health care. In the northern regions it has become a catastrophe, being the most common cause of early disability and mortality among the employable newly-arrived population. At high latitudes, AH is characterized by a more severe course; it is accompanied by early damage to target organs; and it is more often in young people. AH occurs as a result of a combined interaction of polymorphism in genes, which are involved in blood pressure regulation. It is also provoked by the environmental factors.

The aim of the study is to assess the prevalence of polymorphisms in four AH candidate genes (AGT (rs4762), AGTR1 (rs5186), ADD1 (rs4961), NOS3 (rs2070744)) in the newly arrived population of the North-East Russia.

**Materials and methods.** The cross-sectional study involved practically healthy unrelated men, mostly Europeans, living or born on the territory of the Magadan region (n=101). The average age of the subjects was 46.12±1.5 (20–77 years old). PCR was used to perform molecular genetic testing of genes directly involved in the work of the main blood pressure regulation systems: AGT, AGTR1, ADD1, NOS3. The author calculated phenotypic and gene frequencies, observed and expected heterozygosity levels, Wright's fixation index (D) and population genetic distance (according to Nei). Clustering methods and multidimensional scaling were used to visualize the genetic relationship of different populations.

**Results.** In the newly arrived population of the North-East Russia, genotype distribution corresponds to the Hardy – Weinberg equilibrium ( $p > 0.05$ ). Allelic diversity for the studied loci varies from  $H_o = 0.25$  (AGT locus) to  $H_o = 0.44$  (eNOS locus).

**Conclusion.** The result of the study is the revealed characteristics of AH candidate gene frequency in the newly arrived population of the North-East Russia. It is found that allelic variants that increase the risk of AH developing are minor. Their frequency varies from 13.37 % (AGT\*T allele, AGT locus) to 35.64 % (eNOS\*C allele, eNOS locus).

**Key words:** genetic structure, adaptation, human populations, North.

The work is supported by Research Center "Arktika", Russian Academy of Sciences, the topic "Study of inter-system and intrasystem reaction mechanisms in the formation of functional adaptive reserves of the "northern type" human body at different stages of ontogenesis in persons living in uncomfortable and extreme conditions, with the determination of integral informative health indices" (registration number AAAA-A21-121010690002-2).

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

### References

1. Osipova L.P., Lichman D.V., Kholmark B. Sovremennaya genomika v izuchenii problem adaptatsii cheloveka k klimatu v vysokikh shirotakh Sibiri [Modern genomics in studying the problems of human adaptation to climate in North Siberia]. *Nauchnye rezul'taty biomeditsinskikh issledovaniy*. 2020; 6 (3): 323–337. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-3-0-4 (in Russian).
2. Kaznacheev V.P., Kulikov V.Yu., Panin L.E., Kaznacheeva V.P. *Mekhanizmy adaptatsii cheloveka v usloviyakh vysokikh shirot* [Mechanisms of high-altitude adaptation in humans]. Leningrad: Meditsina; 1980. 200 (in Russian).
3. Malyarchuk B.A. Geneticheskaya struktura, adaptatsiya i zdorov'e korennoy naseleniya Severo-Vostochnoy Azii (sovremennoe sostoyanie problemy) [Genetic structure, adaptation and health of the indigenous population of Northeast Asia: Current state of the problem]. *Vestnik Severo-Vostochnogo nauchnogo tsentra DVO RAN*. 2017; 2: 118–127 (in Russian).
4. Sikora M., Allentoft M.E., Vinner L. The population history of northeastern Siberia since the Pleistocene. *Nature*. 2019; 570 (7760): 182–188. DOI: 10.1038/s41586-019-1279-z.
5. Stepanov V.A., Kharkov V.N., Vagaitseva K.V. Search for genetic markers of climatic adaptation in populations of North Eurasia. *Russian Journal of Genetics*. 2017; 53 (11): 1172–1183. DOI: 10.7868/S0016675817110121.

6. Snodgrass J.J., Sorensen M.V., Tarskaia L.A., Leonard W.R. Adaptive dimensions of health research among indigenous Siberians. *Am J Hum Biol.* 2007; 19 (2): 165–180. DOI: 10.1002/ajhb.20624.
7. Khrunin A.V., Khvorykh G.V., Fedorov A.N., Limborska S.A. Genomic landscape of the signals of positive natural selection in populations of Northern Eurasia: A view from Northern Russia. *PLoS ONE.* 2020; 15 (2): e0228778. DOI: 10.1371/journal.pone.0228778.
8. Hallmark B., Karafet T.M., Hsieh Ping Hsun, Osipova L.P., Watkins J.C., Hammer M.F. Genomic Evidence of Local Adaptation to Climate and Diet in Indigenous Siberians. *Molecular Biology and Evolution.* 2019; 36 (2): 315–327. DOI: 10.1093/molbev/msy211.
9. Cardona A., Pagani L., Antao T. Genome-Wide Analysis of Cold Adaptation in Indigenous Siberian Populations. *PLoS ONE.* 2014; 9 (5): e98076. DOI: 10.1371/journal.pone.0098076.
10. Hancock A.M., Witonsky D.B., Ehler E. Human adaptations to diet, subsistence, and ecoregion are due to subtle shifts in allele frequency. *In the Light of Evolution.* 2010; 107 (suppl. 2): 8924–8930. DOI: 10.1073/pnas.0914625107.
11. Panin L.E. Fundamental'nye problemy pripolyarnoy i arkticheskoy meditsiny [Fundamental problems of circumpolar and arctic medicine]. *Byulleten' Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk.* 2013; 33 (6): 5–10 (in Russian).
12. Nikitin Yu.P., Khasnulin V.I., Gudkov A.B. Sovremennye problemy severnoy meditsiny i usiliya uchenykh po ikh resheniyu [Contemporary problems of northern medicine and researchers' efforts to solve them]. *Vestnik Severnogo (Arkticheskogo) federal'nogo universiteta.* Seriya: Mediko-biologicheskie nauki. 2014; 3: 63–72 (in Russian).
13. Maksimov A.L. Sovremennye problemy adaptatsionnykh protsessov i ekologii cheloveka v pripolyarnykh i arkticheskikh regionakh Rossii: kontseptual'nye podkhody k resheniyu [Modern problems of adaptation processes and human ecology in the polar and arctic regions of Russia: Conceptual approaches to solve them]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal.* 2015; 1: 131–143 (in Russian).
14. Khasnulin V.I., Bezprozvannaya E.A., Khasnulina A.V., Volkova T.V. Adaptatsionno-vosstanovitel'nye vozmozhnosti u bol'nykh s arterial'noy gipertoniey, prozhivayushchikh na Severe [Adaptation and recovery capabilities in patients with arterial hypertension living in the North]. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta.* Seriya: Biologiya, klinicheskaya meditsina. 2009; 7 (1): 48–53 (in Russian).
15. Aver'yanova I.V., Vdovenko S.I. Otsenka stepeni napryazheniya funktsional'nogo sostoyaniya organizma cheloveka pri razlichnykh srokakh adaptatsii k usloviyam Severa [Human physiological conditions at different stages of adaptation to the high North]. *Ekologiya cheloveka.* 2021; 7: 12–17. DOI: 10.33396/1728-0869-2021-7-12-17 (in Russian).
16. Bebyakova N.A., Feliksova O.M., Khromova A.V., Shabalina I.A. Rol' polimorfizma -786T>S gena endotelial'noy NO-sintazy v formirovanii faktorov riska razvitiya arterial'noy gipertenzii [Polymorphism -786T>C of endothelial no-synthase as a risk factor of arterial hypertension]. *Ekologiya cheloveka.* 2018; 4: 36–42. DOI: 10.33396/1728-0869-2018-4-36-42 (in Russian).
17. Khasnulin V.I., Sevost'yanova E.V. Rol' patologicheskoy meteochuvstvitel'nosti v razvitiy arterial'noy gipertenzii na Severe [The role of pathological meteosensitivity in the development of arterial hypertension in the North]. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki.* 2013; 1 (25): 92–101 (in Russian).
18. Zenchenko T.A., Varlamova N.G. Kharakteristiki reaktsii pokazateley gemodinamiki zdorovykh lyudey na izmeneniya meteorologicheskikh i geomagnitnykh faktorov v usloviyakh Severa [Hemodynamic response characteristics of healthy people to changes in meteorological and geomagnetic factors in the North]. *Geofizicheskie protsessy i biosfera.* 2015; 14 (2): 50–66 (in Russian).
19. Varlamova N.G. Arterial'noe davlenie u muzhchin i zhenshin Severa [Blood pressure in men and women of the North]. *Izvestiya Komi nauchnogo tsentra UrO RAN.* 2011; 4 (8): 52–55 (in Russian).
20. Kolpakov A.R., Rozumenko A.A., Panin L.E. Pripolyarnaya meditsina: itogi, problemy, perspektivy [Subpolar medicine: Results, problems and prospects]. *Vestnik Ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki.* 2014; 2 (48): 56–59 (in Russian).
21. Pim van der Harst P., Verweij N. Identification of 64 Novel Genetic Loci Provides an Expanded View on the Genetic Architecture of Coronary Artery Disease. *Circ Res.* 2018; 122 (3): 433–443. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.312086; PMID: 29212778; PMCID: PMC5805277.
22. Strelakovskaya A.A., Petrova P.G., Komzin K.V. Chuvstvitel'nost' serdechno-sosudistoy sistemy cheloveka k geomagnitnoy vozmushchennosti v Arkticheskoy zone RS(Ya) i polimorfizmy genov, reguliruyushchikh arterial'noe davlenie [Cardiovascular system sensitivity to geomagnetic disturbances in the

- Arctic zone of the Sakha Republic (Yakutia) and gene polymorphisms regulating blood pressure]. *Vestnik Severo-Vostochnogo federal'nogo universiteta im. M.K. Ammosova*. Seriya: Meditsinskie nauki. 2021; 4 (25): 29–34. DOI: 10.25587/SVFU.2021.25.4.004 (in Russian).
23. Komzin K.V. Polimorfizmy genov, вовлеченных в регуляцию артериального давления у различных этнических групп жителей Крайнего Севера Якутии, страдающих артериальной гипертонией [Polymorphisms of genes involved in the regulation of arterial pressure in various ethnic groups of residents of the High Far North of Yakutia suffering from arterial hypertension]. *Vestnik Severo-Vostochnogo federal'nogo universiteta im. M.K. Ammosova*. Seriya: Meditsinskie nauki. 2019; 4 (17): 5–12. DOI: 10.25587/SVFU.2019.4(17).54733 (in Russian).
24. Bebyakova N.A., Pervukhina O.A., Fadeeva N.A., Khromova A.V. Polimorfizm genov AGT, AGT2R1 i NOS3 kak faktor riska razvitiya disbalansa vazoaktivnykh faktorov [Polymorphism of AGT, AGT2R1 and NOS3 genes as a risk factor for imbalance in vasoactive factors]. *Ekologiya cheloveka*. 2020; 10: 4–9. DOI: 10.33396/1728-0869-2020-10-4-9 (in Russian).
25. Li Ch. Vvedenie v populyatsionnyu genetiku [Introduction to population genetics]. Moscow: Mir; 1995. 555 (in Russian).
26. Zhivotovskiy L.A. Statisticheskie metody analiza chastot genov v prirodnykh populyatsiyakh. Itogi nauki i tekhniki. Obshchaya genetika [Statistical methods for analyzing gene frequencies in natural populations. Scientific and technological results. General genetics]. *VINITI*. 1983; 8: 76–104 (in Russian).
27. Rebrova O.Yu. *Statisticheskiy analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA* [Statistical analysis of medical data. STATISTICA application]. Moscow: MediaSfera; 2002. 312 (in Russian).
28. Kuznetsov V.M. Metody Neyn dlya analiza geneticheskikh razlichiy mezhdru populyatsiyami [Ney methods for analyzing genetic differences between populations]. *Problemy biologii produktivnykh zhivotnykh*. 2020; 1: 91–110 (in Russian).
29. Balanovsky O., Rootsi S., Pshenichnov A., Kivisild T., Churnosov M., Evseeva I., Pocheshkhova E., Boldyreva M., Yankovsky N., Balanovska E., Villems R. Two sources of the Russian patrilineal heritage in their Eurasian context. *Am. J. Hum. Genet.* 2008; 82 (1): 236–250. DOI: 10.1016/j.ajhg.2007.09.019.
30. ALFRED (Allele Frequency Database). Available at: <https://alfred.med.yale.edu/Alfred> (accessed: July 01, 2022).
31. *Database catalogs of single nucleotide polymorphisms*. Available at: <https://www.snpedia.com/index.php/SNPedia> (accessed: July 01, 2022).
32. *Database of The National Center for Biotechnology Information*. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp> (accessed: July 01, 2022).

Received 13 July 2022; accepted 22 September 2022.

#### Information about the author

**Bezmenova Irina Nikolaevna**, Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor, Researcher, Laboratory of Physiology of Extreme Conditions, Research Center “Arktika”, Russian Academy of Sciences. 685000, Russia, Magadan, K. Marx Ave., 24; e-mail: lependina\_bel@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3251-5159>.

#### For citation

Bezmenova I.N. Otsenka rasprostranennosti genov-kandidatov arterial'noy gipertenzii v populyatsii prishlykh zhiteley Severo-Vostoka Rossii [Prevalence of arterial hypertension candidate genes in the newly arrived population of the North-East Russia]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2022; 4: 109–119. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-4-109-119 (in Russian).

УДК 613.2

DOI 10.34014/2227-1848-2022-4-120-127

## СОСТОЯНИЕ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

Е.С. Белозеров, Н.А. Шукина, А.Л. Сметанин, А.И. Андриянов,  
О.Г. Коростелева, Е.С. Мартынова

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны РФ,  
г. Санкт-Петербург, Россия

*Цель работы – оценка влияния фактора питания на липидный обмен у военнослужащих молодого возраста.*

*Материалы и методы. Объектами исследования явились мужчины (71 чел.) в возрасте  $19,3 \pm 1,2$  года, проходящие военную службу по призыву, питание которых организовано по норме общевойскового пайка. У них проведена оценка показателей липидного обмена (холестерина, триглицеридов, липопротеинов высокой, низкой и очень низкой плотности, коэффициента атерогенности) методом хромато-масс-спектрометрии с помощью автоматического биохимического анализатора Beckman Coulter AU480 на базе консультативно-диагностической поликлиники лечебно-диагностического центра ВМедА. Оценка исследуемых показателей произведена с разницей в 60 дней в осенне-зимний период. Для статистической обработки экспериментальных данных использованы непараметрические методы. Проведен анализ рисков потенциального влияния фактора питания на показатели липидного обмена.*

*Результаты. Различия содержания липопротеинов в сыворотке крови военнослужащих на начало и окончание периода наблюдения носили случайный характер. Значимые направленность и интенсивность изменений в сторону уменьшения отмечались по показателям уровня холестерина, липопротеинов низкой плотности, а также коэффициенту атерогенности.*

*Выводы. За период исследования не выявлено статистически значимых отрицательных изменений показателей липидного обмена.*

*Проведенная оценка сопоставимости рисков потенциального нарушения статуса питания военнослужащих молодого возраста свидетельствует о благоприятном влиянии питания на состояние их липидного обмена.*

**Ключевые слова:** атеросклероз, военнослужащие, липидный обмен, коэффициент атерогенности, липопротеины низкой плотности, питание, холестерин.

**Введение.** Питание большинства населения не является сбалансированным вследствие потребления продуктов, содержащих большое количество жиров животного происхождения и простых углеводов [1, 2]. Согласно оценкам Министерства здравоохранения РФ 86 нозологических форм болезней человека, в т.ч. такие широко распространенные и влияющие на продолжительность жизни и смертность, как атеросклероз, гипертоническая болезнь, ожирение, сахарный диабет, обусловлены алиментарными факторами. Эти факторы оказывают все большее влияние на обороноспособность страны в связи с увеличением предельного возраста пребывания на военной службе [3].

Болезни системы кровообращения, распространенность которых во многом зависит

от характера питания, являются ведущими в причинах смерти. Показатели смертности в России, в отличие от стран Европы, по сравнению с 1970 г. практически не изменились и существенно влияют на низкие показатели ожидаемой продолжительности жизни россиян. Поэтому характер питания населения нашей страны приобретает исключительную значимость [4].

При нарушении физиологического соотношения липидов крови развивается дислипидемия, классифицируемая в зависимости от вида липидов и липопротеинов, уровень которых выходит за пределы нормы. Согласно классификации ВОЗ выделяют несколько фенотипов дислипидемий: комбинированная гиперлипидемия, дис- $\beta$ -липопротеидемия, гипертриглицеридемия, смешанная гиперлипидемия [5].

Но в практической деятельности при определении нарушений липидного обмена и последующей выработке терапевтической стратегии необходимо учитывать значения и других липидных показателей, не включенных в классификацию ВОЗ, в первую очередь уровни липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), особенно у групп риска [6]. Нарушения липидного обмена могут проявляться в повышении концентрации холестерина (ХС), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов (ТГ), понижении содержания в плазме ЛПВП.

**Цель исследования.** Оценка влияния фактора питания на липидный обмен у военнослужащих молодого возраста.

**Материалы и методы.** Для оценки показателей потребления продуктов питания проведен анализ бюллетеней Федеральной службы государственной статистики за 1980–2020 гг., в которых представлены данные выборочного исследования основных ингредиентов пищи населения.

Объектами исследования явились мужчины (71 чел.) в возрасте  $19,3 \pm 1,2$  года, проходящие военную службу по призыву, питание которых организовано по норме общевоинского пайка. Была проведена оценка биохимических показателей крови, в т.ч. показателей липидного обмена: ХС, ТГ, ЛПВП, ЛПНП, липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и коэффициента атерогенности (КА) – методом хромато-масс-спектрометрии с помощью автоматического биохимического анализатора Beckman Coulter AU480 на базе консультативно-диагностической поликлиники лечебно-диагностического центра ВМедА. Исследуемые показатели определялись с разницей в 60 дней в период с сентября по декабрь.

Для статистической обработки экспериментальных данных использованы непараметрические методы. Данные представлены в виде  $Me [x_{min}; x_{max}]$ , где  $Me$  – медиана выборочных значений,  $[x_{min}; x_{max}]$  – вариационный размах выборки [7]. Проведен анализ потенциального влияния фактора питания на исследуемые показатели липидного обмена военнослужащих.

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом при Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (протокол № 226 от 22.10.2019).

**Результаты и обсуждение.** Учитывая тот факт, что характер пищи человека является определяющим в формировании дислипидемии – причины развития основных алиментарно-зависимых патологий, при анализе бюллетеней Федеральной службы государственной статистики за 1980–2020 гг. установлены показатели потребления россиянами основных продуктов питания. В целом установлен высокий удельный вес потребления молока, картофеля, хлеба и низкий – рыбы и фруктов. Полученные данные свидетельствуют о характере пищевого рациона, который приводит к формированию дислипидемии в силу высокого уровня потребления пищи, богатой углеводами. Особенно это выражено среди сельских жителей, соотношение белков, жиров и углеводов у которых составляет соответственно 12, 18 и 70 % против 12, 33 и 55 %, рекомендуемых МР 2.3.1.0253-21 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения РФ» (далее – Нормы).

Химический состав и энергетическая ценность питания военнослужащих как неотъемлемой части населения РФ оценены расчетным методом в соответствии с Нормами (табл. 1).

Таблица 1

Table 1

### Химический состав и энергетическая ценность общевоинского пайка

#### Chemical composition and energy value of combined military ration

Наименование показателя Parameter	Норма № 1 Norm № 1	Норма физиологической потребности Norm of physiological requirements
Энергия, ккал Energy, kcal	3132±43*	2150–3800

Наименование показателя Parameter	Норма № 1 Norm № 1	Норма физиологической потребности Norm of physiological requirements
Жиры, г Fats, g	138,4±18,1	72–127
Насыщенные жирные кислоты, г Saturated fatty acids, g	54,1±3,1	10 % от энергетической ценности рациона, или 34,8 г 10 % of the diet energy value, or 34.8 g
Полиненасыщенные жирные кислоты, г Polyunsaturated fatty acids, g	19,8±1,4	6–10 % от энергетической ценности рациона, или 20,9–34,8 г 6–10 % of the diet energy value, or 20.9–34.8 g
Холестерин, г Cholesterol, g	0,5±0,15	Не более 0,3 No more than 0,3

**Примечание.** \* – с учетом низкой полноты потребления и других естественных потерь.

**Note.** \* – taking into account low consumption and other natural losses.

Как следует из табл. 1, содержание холестерина (0,5±0,15 г) и насыщенных жирных кислот (54,1±3,1 г) в рационе питания военнослужащих превышает рекомендованные значения. По остальным показателям данные общевойсковой пайка соответствуют нормам физиологической потребности.

В процессе проведенного лабораторного исследования крови установлено, что изменения показателей липидного обмена за период наблюдения не носит динамически выраженного характера и может расцениваться как случайное (табл. 2).

Таблица 2  
Table 2

**Сравнительная характеристика показателей липидного обмена у военнослужащих на начало и окончание периода наблюдения (критерий Манна – Уитни)**

**Comparative characteristics of lipid metabolism in military men at the beginning and end of the observation period (Mann – Whitney U test)**

Показатель Parameter	Референсное значение Reference value	Описательные статистики выборочных значений Me [X <sub>min</sub> ; X <sub>max</sub> ] (n=71) Descriptive statistics of sampling values Me [X <sub>min</sub> ; X <sub>max</sub> ] (n=71)		p
		начало исследования study initiation	окончание исследования end of study	
ХС, ммоль/л Cholesterol, mmol/l	3,0–6,0	3,29 [2,1; 4,63]	3,09 [2,04; 3,94]	0,109
ТГ, ммоль/л Triglycerids, mmol/l	0,50–2,27	0,61 [0,25; 1,98]	0,58 [0,23; 2,4]	0,139
ЛПВП, ммоль/л HDL, mmol/l	0,78–1,63	1 [0,66; 1,55]	1,03 [0,74; 1,7]	0,827
ЛПОНП, ммоль/л VLDL, mmol/l	0,26–1,04	0,28 [0,11; 0,91]	0,27 [0,11; 1,1]	0,145

Показатель Parameter	Референсное значение Reference value	Описательные статистики выборочных значений Me [X <sub>min</sub> ; X <sub>max</sub> ] (n=71) Descriptive statistics of sampling values Me [X <sub>min</sub> ; X <sub>max</sub> ] (n=71)		p
		начало исследования study initiation	окончание исследования end of study	
ЛПНП, ммоль/л LDL, mmol/l	1,81–4,27	1,88 [1,01; 3,35]	1,78 [0,95; 2,65]	0,258
КА, усл. ед. Atherogenic index, conditional units	3,0–4,0	2,03 [1,2; 3,52]	1,9 [0,84; 3,48]	0,477

**Примечание.** p – признак статистической значимости различий показателей в начале и конце исследования.

**Note.** p – the differences are statistically significance at the beginning and end of the studies.

В соответствии с данными табл. 1 можно предположить, что химический состав и энергетическая ценность пайка, несмотря на повышенное содержание жиров и составляющих их компонентов, не оказывают существенного влияния на липидный обмен (табл. 2). Статистически значимых изменений показателей липидного обмена за период исследования не выявлено, обнаруженные различия между оцениваемыми параметрами на начало и конец периода наблюдения носят случайный характер ( $p > 0,05$ ).

Однако отсутствие статистической значимости различий еще не является доказательством отсутствия причинно-следственных

связей между изучаемыми явлениями: питанием по норме общевоинского пайка и показателями липидного обмена. Поэтому была проведена сравнительная характеристика направленности и интенсивности изменений показателей липидного обмена (табл. 3).

Из табл. 3 следует, что при организации питания военнослужащих по норме общевоинского пайка уменьшение части показателей липидного обмена, как то: ХС (медианы приращений 0,45 и 0,50 ммоль/л соответственно,  $p=0,044$ ), ЛПНП (0,37 и 0,44 ммоль/л,  $p=0,036$ ) и КА (0,3 и 0,4 усл. ед.,  $p=0,033$ ), – происходит более интенсивно по сравнению с увеличением.

Таблица 3

Table 3

**Сравнительная характеристика направленности и интенсивности изменений показателей липидного обмена у военнослужащих молодого возраста (W-критерий Вилкоксона)**

**Comparative characteristics of the direction and intensity in lipid metabolism changes in young military men (Wilcoxon W-criterion)**

Показатель Parameter	Описательные статистики приращений показателя в направлении увеличения / уменьшения (n=71) Descriptive statistics of indicator increments (increase / decrease) (n=71)				p
	увеличение increase		уменьшение decrease		
	n <sup>+</sup>	Me <sup>+</sup> [X <sub>min</sub> ; X <sub>max</sub> ]	n <sup>-</sup>	Me <sup>-</sup> [X <sub>min</sub> ; X <sub>max</sub> ]	
ХС, ммоль/л Cholesterol, mmol/l	25	0,45 [0,01; 1,66]	43	0,5 [0,04; 1,99]	0,044*
ТГ, ммоль/л Triglycerids, mmol/l	36	0,15 [0,02; 1,74]	33	0,31 [0,01; 1,05]	0,574

Показатель Parameter	Описательные статистики приращений показателя в направлении увеличения / уменьшения (n=71) Descriptive statistics of indicator increments (increase / decrease) (n=71)				P
	увеличение increase		уменьшение decrease		
	n <sup>+</sup>	Me <sup>+</sup> [X <sub>min</sub> ; X <sub>max</sub> ]	n <sup>-</sup>	Me <sup>-</sup> [X <sub>min</sub> ; X <sub>max</sub> ]	
ЛПВП, ммоль/л HDL, mmol/l	37	0,09 [0,01; 0,76]	31	0,15 [0,01; 0,5]	0,891
ЛПОНП, ммоль/л VLDL, mmol/l	36	0,07 [0,01; 0,8]	32	0,15 [0,02; 0,48]	0,547
ЛПНП, ммоль/л LDL, mmol/l	26	0,37 [0,01; 0,93]	41	0,44 [0,02; 2,4]	0,036*
КА, усл. ед. Atherogenic index, conditional units	26	0,3 [0,03; 1,47]	42	0,4 [0,02; 2,03]	0,033*

**Примечание.** n<sup>-</sup>, n<sup>+</sup> – число лиц соответственно с уменьшением, увеличением показателя; \* – статистически значимые различия на уровне p=0,05.

**Note.** n<sup>-</sup>, n<sup>+</sup> – the number of persons with the indicator increment (decrease «-» / increase «+»); \* – the differences are statistically significant, p=0,05.

Выявленные статистически значимые направленность и интенсивность изменений в сторону уменьшения показателей ХС, ЛПНП и КА свидетельствуют о снижении рисков развития дислипидемии и являются прогностически благоприятными фактами для состояния здоровья военнослужащих (табл. 3). Высокий уровень ЛПВП, обнаруженный у большинства обследованных, обеспечивается прежде всего за счет достаточного количества рыбы в рационе и может указывать на сохраняющийся антиатерогенный потенциал.

Ранее было показано, что сбалансированность питания, обусловленная составом общевойскового пайка, и адекватная физическая активность находятся в тесной взаимосвязи и являются основными средствами профилактики дислипидемии и, как следствие, сердечно-сосудистых заболеваний у военнослужащих молодого возраста [7].

Выявленные при биохимическом исследовании липидные нарушения сопоставимы по качественным и количественным характеристикам с показателями военнослужащих молодого возраста из других регионов с умеренным климатом [7].

**Заключение.** В результате оценки характера пищевого рациона населения России и показателей липидного обмена методом хромато-масс-спектрометрии у проходящих во-

енную службу по призыву мужчин, питание которых организовано по норме общевойскового пайка, было установлено, что:

- характер пищевого рациона населения страны предрасполагает к формированию дислипидемии в силу высокого уровня потребления пищи, богатой углеводами, и низкого – рыбы и фруктов. Так, среди сельского населения соотношение белков, жиров и углеводов составляет соответственно 12, 18 и 70 % против 12, 33 и 55 %, рекомендуемых нормами физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах;

- содержание холестерина и насыщенных жирных кислот в общевойсковом пайке военнослужащих превышает рекомендованные значения;

- двукратная оценка показателей липидного обмена (холестерин, триглицериды, липопротеины высокой, низкой и очень низкой плотности, коэффициент атерогенности) у военнослужащих молодого возраста в течение 60 дней в осенне-зимний период не выявила значимого отклонения от норм;

- анализ сопоставимости рисков потенциального нарушения статуса питания военнослужащих молодого возраста свидетельствует о благоприятном влиянии питания на состояние их липидного обмена.

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

### Литература

1. *Тутельян В.А., Никитюк Д.Б.* Нутрициология и клиническая диетология. Национальное руководство. Москва: Издательская группа «ГЭОТАР-медиа»; 2020. 656.
2. *Батулин А.К., Мартинчик А.Н., Камбаров А.О.* Структура питания населения России на рубеже XX и XXI столетий. Вопросы питания. 2020; 89 (4): 60–70. DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10042.
3. *Гринштейн Ю.И., Шабалин В.В., Руф Р.Р.* Распространенность дислипидемии среди населения крупного региона Восточной Сибири и взаимосвязь с социодемографическими и поведенческими факторами. Профилактическая медицина. 2018; 21 (5): 63–69. DOI: 10.17116/profmed20182105163.
4. *Вишневецкий А.Г., Андреев Е.М., Тимонин С.А.* Смертность от болезней системы кровообращения и продолжительность жизни в России. Демографическое обозрение. 2016; 3 (1): 6–34. DOI: 10.17323/demreview.v3i1.1761.
5. Атеросклероз и дислипидемии. Диагностика и коррекция липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. 2020; 1 (38): 7–42. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020/01.0002.
6. *Шаханова А.Т.* Роль дислипидемии, избыточной массы тела и характера питания в формировании сердечно-сосудистого риска при артериальной гипертензии. Обзор литературы. Наука и здравоохранение. 2017; 2: 144–158.
7. *Щукина Н.А., Нагибович О.А., Сметанин А.Л.* Статистические методы в исследованиях статуса питания военнослужащих. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2018; 2 (62): 130–138.

*Поступила в редакцию 06.09.2022; принята 11.09.2022.*

### Авторский коллектив

**Белозеров Евгений Степанович** – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки, старший научный сотрудник научно-исследовательского центра, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны РФ. 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6; e-mail: estesy21@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7891-1432>.

**Щукина Нэлли Алексеевна** – научный сотрудник научно-исследовательского центра, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны РФ. 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6; e-mail: tshurina.nella@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6479-5971>.

**Сметанин Александр Леонидович** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского центра, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны РФ. 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6; e-mail: smet.alex1957@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3217-8191>.

**Андрянов Антон Игоревич** – кандидат медицинских наук, начальник научно-исследовательского отдела научно-исследовательского центра, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны РФ. 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6; e-mail: airidoctor@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4127-414X>.

**Коростелева Оксана Геннадиевна** – научный сотрудник научно-исследовательского центра, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны РФ. 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6; e-mail: kor.vika.2007@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0684-8398>.

**Мартынова Елена Сергеевна** – младший научный сотрудник научно-исследовательского центра, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны РФ. 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6; e-mail: lois89@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8921-8443>.

### Образец цитирования

*Белозеров Е.С., Щукина Н.А., Сметанин А.Л., Андрянов А.И., Коростелева О.Г., Мартынова Е.С.* Состояние липидного обмена у военнослужащих молодого возраста. Ульяновский медико-биологический журнал. 2022; 4: 120–127. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-4-120-127.

## LIPID METABOLISM IN YOUNG MILITARY MEN

E.S. Belozеров, N.A. Shchukina, A.L. Smetanin, A.I. Andriyanov,  
O.G. Korosteleva, E.S. Martynova

S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of the Russian Federation,  
St. Petersburg, Russia

*The purpose of the paper is to assess the influence of the nutritional factor on lipid metabolism in young military men.*

*Materials and methods. The objects of the study were young conscripted men aged  $19.3 \pm 1.2$ , who feed on combined arms ration ( $n=71$ ). Lipid metabolism indicators (cholesterol, triglycerides, high-density lipoprotein, low density lipoprotein, very low density lipoproteins and atherogenic index) were assessed in military men. For this purpose, chromatography-mass spectrometry (Beckman Coulter AU480 automatic biochemical analyzer) was used. The study was conducted in the consultative and diagnostic polyclinic of the medical and diagnostic center, Military Medical Academy. The assessment of the studied indicators was made 60 days apart in the autumn-winter period. Nonparametric methods were used for statistical processing of experimental data. Risk analysis of the potential influence of the nutritional factor on lipid metabolism was carried out.*

*Results. Differences in the lipoprotein content in the servicemen blood serum at the beginning and end of trial were random. Levels of cholesterol levels and low density lipoproteins, as well as atherogenic index decreased significantly.*

*Conclusion. During the study, no statistically significant negative changes in lipid metabolism were found. Risk assessment of potential violation of the nutritional status in young military men indicates a favorable effect of nutrition on their lipid metabolism.*

**Key words:** atherosclerosis, military man, lipid metabolism, atherogenic index, low density lipoproteins, nutrition, cholesterol.

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

### References

1. Tutel'yan V.A., Nikityuk D.B. *Nutritsiologiya i klinicheskaya dietologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Nutrition and clinical nutrition. National guidelines]. Moscow: Izdatel'skaya gruppa «GEOTAR-media»; 2020. 656 (in Russian)
2. Baturin A.K., Martinchik AN., Kambarov A.O. *Struktura pitaniya naseleniya Rossii na rubezhe KhKh i XXI stoletiy* [The transit of Russian nation nutrition at the turn of the 20<sup>th</sup> and 21<sup>st</sup> centuries]. *Voprosy pitaniya*. 2020; 89 (4): 60–70. DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10042 (in Russian).
3. Grinshteyn Yu.I., Shabalin V.V., Ruf R.R. *Rasprostranennost' dislipidemii sredi naseleniya krupnogo regiona Vostochnoy Sibiri i vzaimosvyaz' s sotsiodemograficheskimi i povedencheskimi faktorami* [Prevalence of dyslipidemia among the population of a large region of Eastern Siberia and its association with socio-demographic and behavioral factors]. *Profilakticheskaya meditsina*. 2018; 21 (5): 63–69. DOI: 10.17116/profmed20182105163 (in Russian).
4. Vishnevskiy A.G., Andreev E.M., Timonin S.A. *Smertnost' ot bolezney sistemy krovoobrashcheniya i prodolzhitel'nost' zhizni v Rossii* [Mortality from cardiovascular diseases and life expectancy in Russia]. *Demograficheskoe obozrenie*. 2016; 3 (1): 6–34. DOI: 10.17323/demreview.v3i1.1761 (in Russian).
5. *Ateroskleroz i dislipidemii. Diagnostika i korrektsiya lipidnogo obmena s tsel'yu profilaktiki i lecheniya ateroskleroza* [Atherosclerosis and dyslipidemia. Diagnosis and correction of lipid metabolism in order to prevent and treat atherosclerosis]. *Rossiyskie rekomendatsii, VII peresmotr*. 2020; 1 (38): 7–42. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020/01.0002 (in Russian).
6. Shakhanova A.T. *Rol' dislipidemii, izbytochnoy massy tela i kharaktera pitaniya v formirovanii serdechno-sosudistogo riska pri arterial'noy gipertenzii. Obzor literatury* [The role of dyslipidemia, overweight and diet in the formation of cardiovascular risk in arterial hypertension]. *Nauka i zdravookhranenie*. 2017; 2: 144–158 (in Russian).
7. Shchukina N.A., Nagibovich O.A., Smetanin A.L. *Statisticheskie metody v issledovaniyakh statusa pitaniya voennosluzhashchikh* [Statistical methods in studies on the nutritional status of military men]. *Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii*. 2018; 2 (62): 130–138 (in Russian).

*Received 06 September 2022; accepted 11 September 2022.*

**Information about the author**

**Belozerov Evgeniy Stepanovich**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Honored Scientist, Senior Researcher of the Research Center, S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of the Russian Federation, 194044, Russia, St. Petersburg, Academician Lebedev St., 6; e-mail: estesy21@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7891-1432>.

**Shchukina Nelli Alekseevna**, Researcher of the Research Center, S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of the Russian Federation. 194044, Russia, St. Petersburg, Academician Lebedev St., 6; e-mail: tshurina.nella@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6479-5971>.

**Smetanin Aleksandr Leonidovich**, Candidate of Sciences (Medicine), Senior Researcher of the Research Center, S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of the Russian Federation. 194044, Russia, St. Petersburg, Academician Lebedev St, 6; e-mail: smet.alex1957@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3217-8191>.

**Andriyanov Anton Igorevich**, Candidate of Sciences (Medicine), Head of the Research Department of the Research Center, S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of the Russian Federation. 194044, Russia, St. Petersburg, Academician Lebedev St., 6; e-mail: airidoctor@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4127-414X>.

**Korosteleva Oksana Gennadijevna**, Researcher of the Research Center, S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of the Russian Federation. 194044, Russia, St. Petersburg, Academician Lebedev St., 6; e-mail: kor.vika.2007@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0684-8398>.

**Martynova Elena Sergeevna**, Junior Researcher of the Research Center, S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of the Russian Federation. 194044, Russia, St. Petersburg, Academician Lebedev St., 6; e-mail: lois89@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8921-8443>.

**For citation**

Belozerov E.S., Shchukina N.A., Smetanin A.L., Andriyanov A.I., Korosteleva O.G., Martynova E.S. Sostoyanie lipidnogo obmena u voennosluzhashchikh molodogo vozrasta [Lipid metabolism in young military men]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2022; 4: 120–127. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-4-120-127 (in Russian).

УДК 796.01:61

DOI 10.34014/2227-1848-2022-4-128-138

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО РЕСПИРАТОРНОГО СОПРОТИВЛЕНИЯ ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ ФИЗИЧЕСКОЙ ПОДГОТОВКИ ДЗЮДОИСТОВ

Ю.Ю. Бяловский, И.С. Ракитина

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Рязань, Россия

*Высокую актуальность имеет разработка и внедрение научно обоснованных методов оптимизации функционального состояния спортсменов. К таким методам относится включение дополнительного респираторного сопротивления (ДРС).*

*Целью исследования было определение влияния дополнительного респираторного сопротивления на динамику физической подготовленности борцов секции дзюдо.*

*Материалы и методы. Испытуемые (42 чел.) составили две группы: основная группа (25 чел.) дзюдоистов использовала в тренировочном процессе ДРС величиной 20 %  $P_{ттах}$ , где  $P_{ттах}$  – максимальное внутриротовое давление, определяемое при полном перекрытии рта и носа; контрольная группа (27 чел.) осуществляла цикл общефизической тренировки без использования ДРС. Тренировки с ДРС в основной группе проводились 1 раз в день в течение 25 мин на протяжении 6 нед.*

*Результаты. К 6-й нед. цикла общефизической тренировки с использованием ДРС отмечалось достоверное ( $p < 0,05$ ) увеличение дыхательного объема, повышение максимального внутриротового давления ( $p < 0,05$ ), рост физической работоспособности ( $p < 0,05$ ) относительно группы контроля. Тестирование максимального потребления кислорода выявило достоверное повышение данного показателя ( $p < 0,05$ ) у представителей основной группы. Наиболее значимые изменения показателей скоростно-силовой подготовленности относительно контрольной группы отмечались в отношении приседаний со штангой ( $p < 0,05$ ) и бега на 60 и 100 м ( $p < 0,01$ ).*

*Выводы. Включение в тренировочный режим общефизической подготовки дзюдоистов 6-недельной тренировки с ДРС 20 %  $P_{ттах}$  оказывает положительное влияние на динамику физической подготовленности борцов.*

**Ключевые слова:** дополнительное респираторное сопротивление, физическая подготовленность дзюдоистов.

**Введение.** В последнее время для повышения эффективности тренировочной деятельности особую актуальность приобретает разработка и внедрение научно обоснованных методов оптимизации функционального состояния спортсменов [1–3]. Перспективные возможности открываются в связи использованием в тренировочном процессе методических приемов, которые оказывают оптимизирующее действие на организм [4, 5]. Тщательному исследованию подверглась гипотеза о повышении толерантности организма к физическим нагрузкам путем тренировки дыхательной мускулатуры [6–8].

Одним из эффективных способов тренировки дыхательной мускулатуры является использование дополнительного респираторно-

го сопротивления (ДРС) [9, 10]. Тренировочный процесс посредством ДРС большинством исследователей осуществлялся преимущественно с использованием инспираторных резистивных дыхательных нагрузок, которые имеют ряд преимуществ перед экспираторными (отсутствие эффекта клапанной ловушки, постоянство остаточного объема легких и др. [11]). На сегодняшний день установлено, что использование резистивных дыхательных нагрузок в тренировочной деятельности повышает спортивные результаты в велосипедном спорте [12], беге [13], плавании [14], спортивной гребле [15]. Исследования механизмов тренирующего влияния ДРС на толерантность к физическим нагрузкам позволили установить улучшение физической выносливости

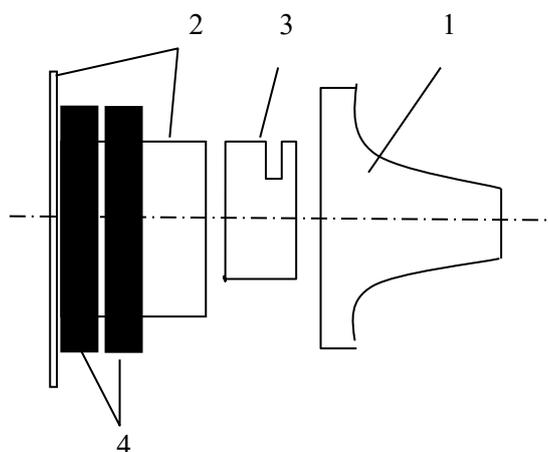
[16], аэробной производительности испытуемых [17], предельной скорости бега [18], а также максимальной длительности езды у велосипедистов [19]. Существенно меньше исследований посвящено подтверждению эргогенных эффектов тренировок с ДРС среди борцов, в частности дзюдоистов. В качестве рабочей концепции мы предположили, что включение тренировок с ДРС в тренировочный процесс повышает эффективность физической подготовки дзюдоистов.

**Цель исследования.** Определить эффективность влияния дополнительного респираторного сопротивления на динамику физической подготовленности борцов секции дзюдо.

**Материалы и методы.** Исследование было организовано в цикле общефизической тренировки борцов секции дзюдо. Цикл общефизической тренировки продолжался 6 нед. и включал физкультурный комплекс по повышению физического развития и аэробной производительности организма. В исследовании участвовали 42 дзюдоиста (мужчины) в возрасте от 17 до 26 лет, средний возраст – 20,6 лет. Спортсмены были представлены двумя весовыми группами: легкой (до 60 кг) – 25 чел. и полусредней (60–66 кг) – 17 чел.; средний вес испытуемых составлял 58,7 кг. Из участников исследования 8 чел. имели I спортивный разряд, 17 чел. – II спортивный разряд, 11 чел. – III спортивный разряд, 4 чел. – I юно-

шеский разряд и 2 чел. не имели разряда. Спортсменов высокой квалификации (мастеров спорта и кандидатов в мастера спорта, а также победителей всероссийских и международных соревнований) среди испытуемых не было.

Испытуемые составили две группы: основная группа (n=25) дзюдоистов использовала в тренировочном процессе ДРС в виде дыхательных тренажеров БВД-01; контрольная группа (n=27) осуществляла цикл общефизической тренировки без использования ДРС. Дыхательный тренажер БВД-01 (серийно выпускался ООО «БВД», г. Тула, гигиенический сертификат № 71.ТЦ03.961.П.000719.03.02, ТУ 9619-001-34429476-2002) представляет собой портативное устройство, позволяющее предъявлять испытуемым ДРС. Тренажер состоит (рис. 1) из мундштука 1 с корпусом 2, в котором имеется встроенный подвижный поршень-клапан 3, способный перемещаться во время вдоха и выдоха. Два регулировочных кольца 4 на корпусе дозируют сопротивление дыханию на вдохе или выдохе. Для установки максимального сопротивления вдоху (выдоху) вращают ближнее к мундштуку кольцо до полного перекрытия щели в корпусе. БВД-01 позволяет создавать ДРС в диапазоне от 5 до 70 см вод. ст./л/с. Во время тренировки с использованием тренажера БВД-01 носовое дыхание перекрывалось с помощью клипсы.



**Рис. 1.** Схема дыхательного тренажера БВД-01:

1 – мундштук, 2 – корпус, 3 – подвижный поршень-клапан, 4 – кольцо регулировочное

**Fig. 1.** Scheme of the breathing simulator БВД-01:

1 – mouthpiece, 2 – body, 3 – movable piston-valve, 4 – adjusting ring

Каждому испытуемому подбирали ДРС величиной 20 %  $P_{m\max}$ , где  $P_{m\max}$  – максимальное внутриротовое давление, определяемое при полном перекрытии рта и носа (проба Мюллера). Для дозирования ДРС с помощью  $P_{m\max}$ , к мундштуку тренажера БВД-01 подключался моновакууметр WKA-2-75 (Польша). Использование в качестве показателя интенсивности ДРС максимального внутриротового давления позволяет индивидуально нормировать инспираторную резистивную нагрузку исходя из мощности дыхательной мускулатуры каждого конкретного испытуемого. Тренировки с ДРС проводились 1 раз в день в течение 25 мин перед началом ежедневной общефизической тренировки на протяжении 6 нед.

Для оценки функционального состояния испытуемых на разных этапах тренировочного процесса измерялись показатели внешнего дыхания: частота дыхательных движений (ЧДД,  $\text{мин}^{-1}$ ), дыхательный объем (ДО, мл), максимальное внутриротовое давление ( $P_{m\max}$ , мм рт. ст.), жизненная емкость легких (ЖЕЛ, л), а также величина физической работоспособности (PWC-170, кгм/мин) и показатель максимального потребления кислорода (МПК, мл). Для измерения объемно-временных показателей дыхания и потребления кислорода использовался спироанализатор Spirolab III SpO<sub>2</sub> (Италия), определение PWC-170 проводилось с помощью велоэргометра «Ритм-ВЭ-05» (Россия).

Оценка общефизической подготовки дзюдоистов осуществлялась путем измерения результатов выполнения упражнений, запланированных в ходе тренировочного процесса. К ним относились жим штанги лежа от груди (кг), приседания со штангой (кг), рывок штанги (кг), прыжок в длину (м), бег на 60 м (с), бег на 100 м (с).

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. Все испытуемые ранее подписали информированное согласие.

Статистический анализ полученных данных осуществлялся с использованием программы SPSS Statistics 17. С целью обеспечения корректности использования параметрических методов обработки все выборки исследуемых показателей проверялись на нормальность распределения критерием Шапиро – Уилка, при этом для независимых выборок проводилась проверка гомогенности дисперсий с помощью теста Левена. При выполнении условия нормального распределения, методом вариационной статистики оценивались внутригрупповые показатели с определением средних арифметических и стандартных ошибок среднего ( $M \pm m$ ). Парные межгрупповые различия, оцениваемые с помощью критерия t Стьюдента, считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Исходные значения оценок функционального состояния дзюдоистов до начала тренировочного режима приведены в табл. 1.

Таблица 1

Table 1

**Характеристика функционального состояния испытуемых основной и контрольной групп до начала тренировочного процесса**

**Functional status of the treatment and control group subjects before training**

Показатель Parameter	Основная группа Group 1 (treatment)	Контрольная группа Group 2 (control)
Количество испытуемых в группе, чел. Number of subjects, n	25	27
Возраст, лет Age, years	20,3±2,2	20,8±2,7
Масса тела, кг Body weight, kg	58,8±4,2	58,3±5,2
ЧДД, $\text{мин}^{-1}$ Respiratory rate, $\text{мин}^{-1}$	16,6±0,5	17,2±0,8

Показатель Parameter	Основная группа Group 1 (treatment)	Контрольная группа Group 2 (control)
ДО, мл Tidal volume, ml	656,8±42,3	676,9±38,1
P <sub>max</sub> , мм рт. ст. P <sub>max</sub> , mmHg	67,5±5,6	66,8±6,3
ЖЕЛ, л VC, l	3,40±0,32	3,38±0,29
PWC-170, кгм/мин PWC-170, kgm/min	801±38,7	795±43,5
МПК, мл/мин MOC, ml/min	2057±59	1958±67

Исходные конституционально-антропометрические и функциональные характеристики участников исследования в сравниваемых группах статистически не различались ( $p>0,05$ ), что свидетельствовало о приемлемой

рандомизации испытуемых в группах.

Исходные показатели общефизической подготовки участников исследования в основной и контрольной группах (табл. 2) статистически значимо также не различались ( $p>0,05$ ).

Таблица 2

Table 2

**Показатели общефизической подготовки испытуемых основной и контрольной групп до начала тренировочного процесса**

**General physical fitness of the treatment and control group subjects before training**

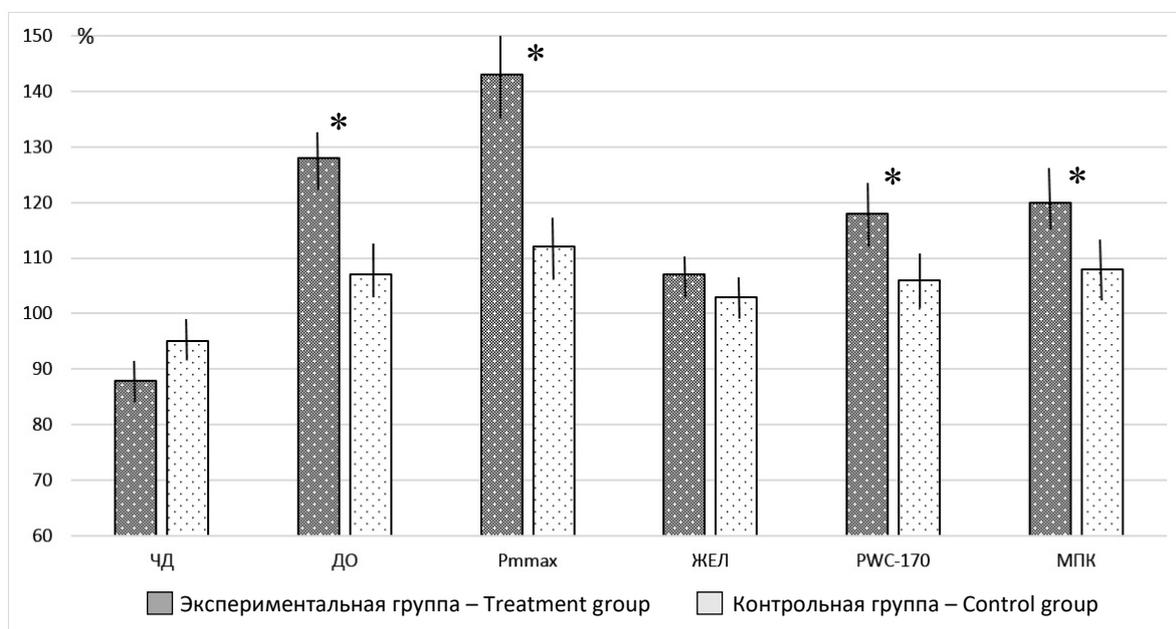
Показатель Parameters	Основная группа Group 1 (treatment)	Контрольная группа Group 2 (control)
Жим штанги лежа от груди, кг Bench press from the chest, kg	58,1±3,17	57,1±2,23
Приседания со штангой, кг Barbell Squats, kg	76,1±3,2	74,3±3,1
Рывок штанги, кг Barbell Snatch, kg	38,8±3,2	38,6±2,76
Прыжок в длину, м Long jump, m	2,28±0,04	2,24±0,03
Бег на 60 м, с 60-meter dash, sec	7,52±0,04	7,58±0,05
Бег на 100 м, с 100-meter dash, sec	16,24,5±0,09	16,83±0,1

Результаты изучения влияния резистивного дыхания на показатели функционального состояния испытуемых в исследуемых группах свидетельствуют об эффективности тренировки дзюдоистов с использованием ДРС.

На рис. 2 представлены относительные изменения функциональных показателей (исходный уровень показателей принят за 100 %) по результатам тренировок с использованием и без использования ДРС. Так, к 6-й нед. цикла

общефизической тренировки отмечалось достоверное увеличение дыхательного объема:  $734 \pm 43$  мл в экспериментальной (основной) группе и  $674 \pm 46$  мл в контрольной ( $p < 0,05$ ). Изменение максимального внутриротового давления при проведении пробы Мюллера свидетельствовало об улучшении функционального состояния испытуемых экспериментальной группы:  $78,4 \pm 6,3$  и  $67,2 \pm 5,6$  мм рт. ст. соответственно ( $p < 0,05$ ). У дзюдоистов экспериментальной группы зафиксировано достоверное повышение физической работоспособности:  $856 \pm 36,4$  кгм/мин (основная группа) и

$811 \pm 38,6$  кгм/мин (группа контроля) ( $p < 0,05$ ). Тестирование максимального потребления кислорода выявило достоверно более высокие показатели у представителей основной группы:  $3167 \pm 62$  против  $2097 \pm 56$  мл/мин ( $p < 0,05$ ). При этом частота дыхания у спортсменов основной и контрольной групп к 6-й неделе цикла общефизической тренировки достоверно не отличалась:  $14,1 \pm 2,5$  и  $15,8 \pm 2,3$  мин<sup>-1</sup> ( $p > 0,05$ ). Также не отличались средние значения жизненной емкости легких:  $3,42 \pm 0,29$  и  $3,38 \pm 0,34$  л ( $p > 0,05$ ).



**Рис. 2.** Относительные изменения функциональных показателей испытуемых после тренировок с использованием и без использования дополнительного респираторного сопротивления.

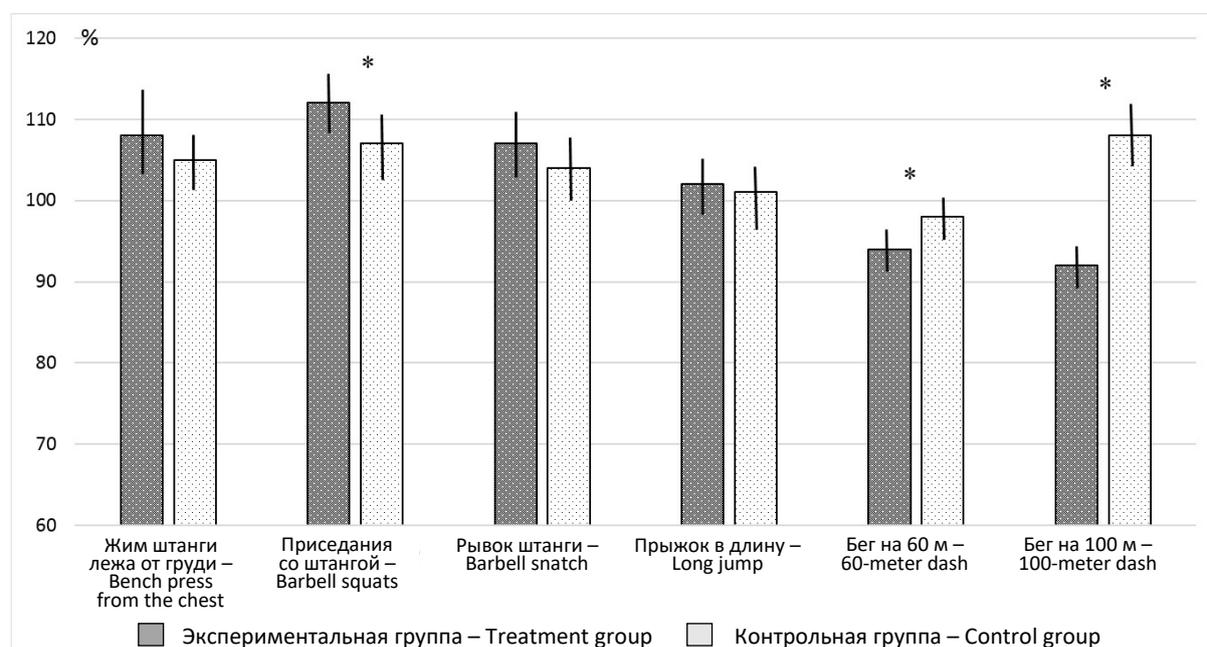
\* – статистически значимые различия между группами ( $p < 0,05$ )

**Fig. 2.** Relative changes in the functional status of the subjects after training with and without additional respiratory resistance.

\* – The differences are statistically significant,  $p < 0.05$

На рис. 3 представлены относительные изменения показателей физической подготовленности дзюдоистов после тренировок с использованием и без использования ДРС. Наиболее значимые изменения скоростно-силовых показателей отмечались в отношении приседаний со штангой:  $82,3 \pm 1,7$  кг у представителей экспериментальной группы и  $78,6 \pm 1,2$  кг у спортсменов контрольной группы ( $p < 0,05$ ). Эффективность применения ДРС в тренировочном процессе установлена также по досто-

верному изменению показателей бега на 60 м ( $7,20 \pm 0,03$  с в основной группе и  $7,44 \pm 0,04$  с в контрольной,  $p < 0,05$ ) и на 100 м ( $14,4 \pm 0,07$  и  $15,21 \pm 0,08$  с соответственно,  $p < 0,01$ ). Показатели жима штанги лежа от груди ( $60,1 \pm 1,44$  и  $59,3 \pm 1,52$  кг,  $p > 0,05$ ), рывка штанги ( $44,5 \pm 1,52$  и  $42,6 \pm 1,47$  кг,  $p > 0,05$ ) и прыжка в длину ( $2,42 \pm 0,03$  и  $2,39 \pm 0,02$  м,  $p > 0,05$ ) в большей степени улучшились в основной группе, но различия между группами не имели статистической значимости.



**Рис. 3.** Относительные изменения показателей физической подготовленности испытуемых после тренировок с использованием и без использования дополнительного респираторного сопротивления.

\* – статистически значимые различия между группами ( $p < 0,05$ )

**Fig. 3.** Relative changes in the parameters of subjects' physical fitness after training with and without additional respiratory resistance.

\* – The differences are statistically significant,  $p < 0.05$

**Обсуждение.** Проведенное исследование показало, что дополнительное респираторное сопротивление величиной 20 %  $P_{max}$ , использованное в общефизической подготовке дзюдоистов, повышает аэробные возможности и скоростно-силовые показатели организма.

Рядом исследователей были изучены физиологические механизмы, лежащие в основе повышения толерантности к физической нагрузке, обусловленного действием ДРС. Так, было обнаружено, что шестинедельная тренировка с ДРС существенно улучшала показатели бега до истощения у футболистов и способность к повторному спринту [20]. Данные результаты демонстрируют, что эргогенный эффект резистивных дыхательных нагрузок прежде всего выражается в улучшении показателей сердечно-легочной производительности и общей выносливости.

В исследовании J. Granados et al. [21] включение ДРС в дозированную физическую нагрузку на велосипеде существенно повышало уровень ЭМГ-активности диафрагмы, нежели изолированный режим физической

тренировки. Комбинация резистивного дыхания и физической нагрузки в виде езды на велосипеде увеличивала выходную мощность дыхательной мускулатуры [22, 23]. Важно отметить, что в последнем исследовании применялись такие значения резистивных дыхательных нагрузок, которые не вызывали гипоксических сдвигов в период тренировки. Для этого использовался дыхательный тренажер, который не приводил к снижению парциального давления кислорода альвеолярного воздуха. Суммируя эти данные, можно заключить, что одновременное включение в тренировочный процесс физических и резистивных дыхательных нагрузок может повысить эффективность тренировочного процесса. Даже минимальные значения ДРС, но использованные одновременно с физическими нагрузками на скелетные мышцы существенно повышали как скорость бега, так и его экономичность [24].

При изучении эффективности вентиляции у велосипедистов во время острого гипоксического воздействия на фоне тренировки с ДРС,

Lomax M. et al. выявили достоверное улучшение результативности заездов, при том что использование резистивного дыхания на фоне нормоксии таких результатов не обеспечивало [25]. В основу механизма тренирующего эффекта ДРС авторами этого исследования была положена ранее сформулированная теория А.Е. Downey et al. [26], считающих повышение диффузионной способности легких наиболее важным эргогенным эффектом резистивного дыхания. В работе М.О. Segizbaeva et al. исследовалось влияние тренировки дыхательных мышц с помощью ДРС на утомление дыхательных мышц во время истощающих физических упражнений. Авторами было показано, что именно повышение эффективности вентиляции, отмечаемое на фоне резистивного дыхания, лежит в основе эргогенных эффектов, наблюдаемых при использовании ДРС [27].

Рядом исследований установлено, что ДРС снижает цитокиновую активность при выполнении физических упражнений. Так, в работе D.E. Mills et al. [28] обнаружено снижение уровня интерлейкина-6 в плазме крови после шестинедельного использования ДРС на фоне велотренировок и волевой имитации гиперпноэ при выполнении физических упражнений. Интересным следует считать тот факт, что произвольная гипервентиляция, осуществляемая при отсутствии ДРС, повышала уровень интерлейкина-6, однако при возобновлении тренировок с резистивными нагрузками концентрация интерлейкина уменьшалась как при гиперпноэ, так и при эргогенных упражнениях [28]. Результаты этих исследований свидетельствуют, что резистивное дыхание может модулировать про- или противовоспалительный эффекты в период физической тренировки спортсменов, и это отчасти

обеспечивает повышение работоспособности на фоне ДРС [29].

Вышеописанные механизмы объясняют позитивное влияние ДРС на показатели физической подготовленности дзюдоистов. К числу основных механизмов, повышающих толерантность к физическим нагрузкам, следует отнести стенолитическую перестройку дыхательного паттерна на более экономичный режим работы дыхательной мускулатуры. Важное значение имеет тренирующий эффект ДРС, проявляющийся в улучшении показателей сердечно-легочной производительности и повышении общей выносливости организма. В основе ряда эргогенных эффектов, наблюдаемых при использовании ДРС, лежит повышение эффективности вентиляции. Кроме того, применение ДРС на фоне физических упражнений достоверно снижает провоспалительную цитокиновую активность.

#### **Выводы:**

1. Включение в режим общефизической подготовки дзюдоистов шестинедельной тренировки с ДРС 20 %  $P_{m\max}$  сопровождается достоверным увеличением дыхательного объема легких, повышением максимального внутриротового давления вдоха, повышением физической работоспособности, увеличением максимального потребления кислорода.

2. Использование в тренировочном режиме дзюдоистов шестинедельной тренировки с ДРС 20 %  $P_{m\max}$  способствует достоверному улучшению ряда показателей физической подготовленности: увеличению показателя приседаний со штангой, снижению показателей бега на 60 и 100 м.

3. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности включения ДРС в тренировочный режим для повышения спортивных достижений.

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

#### **Литература**

1. Бяловский Ю.Ю., Лапкин М.М., Похачевский А.Л., Булатецкий С.В., Воронин Р.М., Давыдов В.В. Моделирование и эффективность интервальной гипоксической нагрузки. Теория и практика физической культуры. 2017; 12: 59–61.
2. Макунина О.А. Психофизиологическая характеристика волевых качеств студентов-спортсменов в условиях моделирования нагрузок. Журнал медико-биологических исследований. 2018; 6 (2): 128–136.

3. Цанов Е.Г., Козлов Р.А., Котляр Н.Н. Реакция кардиореспираторной системы в ответ на физическую нагрузку у спортсменов-дзюдоистов. Актуальные проблемы современной науки, техники и образования. 2017; 2: 306–309.
4. Базикян Э.А., Староверов В.Ю., Чунихин А.А. Перспективы применения внутриротовых тренажеров в спорте высших достижений. Российская стоматология. 2016; 9 (4): 48–51.
5. Сухонь Е.В., Сосна Л.С., Шведова Н.В. Адаптационные реакции организма спортсменов-биатлонистов к физическим нагрузкам в равнинных и горных условиях. Прикладная спортивная наука. 2018; 1: 63–67.
6. Haj Ghanbari B., Yamabayashi C., Buna T.R., Coelho J.D., Freedman K.D., Morton T.A., Palmer S.A., Toy M.A., Walsh C., Sheel A.W., Reid W.D. Effects of respiratory muscle training on performance in athletes: a systematic review with meta-analyses. J Strength Cond Res. 2013; 27: 1643–1663.
7. Illi S.K., Held U., Frank I., Spengler C.M. Effect of respiratory muscle training on exercise performance in healthy individuals. Sports Med. 2012; 42: 707–724.
8. Shei R.J., Chapman R.F., Gruber A.H., Mickleborough T.D. Inspiratory muscle training improves exercise capacity with thoracic load carriage. Physiol Rep. 2018; 6: e13558.
9. Бяловский Ю.Ю., Булатецкий С.В. Физиологические механизмы резистивного дыхания человека. М.: РИТМ; 2018. 412. ISBN 978-5-6041754-4-6.
10. Shei R.J. Respiratory muscle training and aquatic sports performance. J Sports Sci Med. 2018; 17: 161–162.
11. Shei R.J., Paris H.L.R., Wilhite D.P., Chapman R.F., Mickleborough T.D. The role of inspiratory muscle training in the management of asthma and exercise-induced bronchoconstriction. Phys Sportsmed. 2016; 44: 327–334.
12. Johnson M., Sharpe G., Brown P. Inspiratory muscle training improves cycling time-trial performance and anaerobic work capacity but not critical power. Eur J Appl Physiol. 2017; 101: 761–770.
13. Leddy J.J., Limprasertkul A., Patel S., Modlich F., Buyea C., Pendergast D.R., Lundgren C.E. Isocapnic hyperpnea training improves performance in competitive male runners. Eur J Appl Physiol. 2007; 99: 665–676.
14. Riganas C.S., Vrabas I.S., Christoulas K., Mandroukas K. Specific inspiratory muscle training does not improve performance or VO<sub>2</sub>max levels in well trained rowers. J Sports Med Phys Fitness. 2008; 48: 285–292.
15. Volianitis S., McConnell A.K., Koutedakis Y., McNaughton L., Backx K., Jones D.A. Inspiratory muscle training improves rowing performance. Med Sci Sports Exerc. 2011; 33: 803–809.
16. Brilla L.R., Kauffman T.H. Effect of inspiratory muscle training and core exercise training on core functional tests. J Exerc Physiol. 2014; 17: 12–20.
17. Mishchenko V., Sawczyn S., Cybulska A., Pasek M. Special Training of Inspiratory Muscles in Fitness Activities and Exercise Capacity in Young Women. Hum Mov. 2017; 18 (3): 46–54.
18. Edwards A.M. Respiratory muscle training extends exercise tolerance without concomitant change to peak oxygen uptake: physiological, performance and perceptual responses derived from the same incremental exercise test. Respirology. 2013; 18: 1022–1027.
19. Bernardi E., Melloni E., Mandolesi G., Uliari S., Grazi G., Cogo A. Respiratory muscle endurance training improves breathing pattern in triathletes. Ann Sports Med Res. 2014; 1: 1003.
20. Archiza B., Andaku D.K., Caruso F.C., Bonjorno J.C., Oliveira C.R., Ricci P.A., Amaral A.C., Mattiello S.M., Libardi C.A., Phillips S.A., Arena R., Borghi-Silva A. Effects of inspiratory muscle training in professional women football players: a randomized sham-controlled trial. J Sport Sci. 2018; 36: 771–780.
21. Granados J., Gillum T.L., Castillo W., Christmas K.M., Kuennen M.R. “Functional” respiratory muscle training during endurance exercise causes modest hypoxemia but overall is well tolerated. J Strength Cond Res. 2016; 30: 755–762.
22. Porcari J.P., Probst L., Forrester K., Doberstein S., Foster C., Cress M.L., Schmidt K. Effect of wearing the elevation training mask on aerobic capacity, lung function, and hematological variables. J Sports Sci Med. 2016; 15: 379–386.
23. Walterspacher S., Pietsch F., Walker D.J., Rucker K., Kabitz H.J. Activation of respiratory muscles during respiratory muscle training. Respir Physiol Neurobiol. 2018; 247: 126–132.
24. Tong T.K., McConnell A.K., Lin H., Nie J., Zhang H., Wang J. “Functional” inspiratory and core muscle training enhances running performance and economy. J Strength Cond Res. 2016; 30: 2942–2951.
25. Lomax M., Massey H.C., House J.R. Inspiratory muscle training effects on cycling during acute hypoxic exposure. Aerosp Med Hum Perform. 2017; 88: 544–549.

26. Downey A.E., Chenoweth L.M., Townsend D.K., Ranum J.D., Ferguson C.S., Harms C.A. Effects of inspiratory muscle training on exercise responses in normoxia and hypoxia. *Respir Physiol Neurobiol.* 2007; 156: 137–146.
27. Segizbaeva M.O., Timofeev N.N., Donina Z.A., Kur'yanovich E.N., Aleksandrova N.P. Effects of Inspiratory Muscle Training on Resistance to Fatigue of Respiratory Muscles During Exhaustive Exercise. In: Pokorski M., ed. *Body Metab Exerc.* Cham: Springer International Publishing; 2015: 35–43.
28. Mills D.E., Johnson M.A., McPhilimey M.J., Williams N.C., Gonzalez J.T., Barnett Y.A., Sharpe G.R. The effects of inspiratory muscle training on plasma interleukin-6 concentration during cycling exercise and a volitional mimic of the exercise hyperpnea. *J Appl Physiol.* 2013; 115: 1163–1172.
29. Бяловский Ю.Ю., Ракитина И.С. Влияние дополнительного респираторного сопротивления на толерантность к физической нагрузке. *Технологии живых систем.* 2022; 19 (2): 57–69. DOI: <https://doi.org/10.18127/j20700997-202202-01>.

Поступила в редакцию 31.10.2022; принята 07.11.2022.

#### Авторский коллектив

**Бяловский Юрий Юльевич** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии, ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России. 390026, Россия, г. Рязань, ул. Высоковольтная, 9; e-mail: b\_uu@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6769-8277>.

**Ракитина Ирина Сергеевна** – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры патофизиологии, ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России. 390026, Россия, г. Рязань, ул. Высоковольтная, 9; e-mail: b\_uu@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9406-1765>.

#### Образец цитирования

Бяловский Ю.Ю., Ракитина И.С. Эффективность использования дополнительного респираторного сопротивления для оптимизации физической подготовки дзюдоистов. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2022; 4: 128–138. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-4-128-138.

## EFFECTIVENESS OF ADDITIONAL RESPIRATORY RESISTANCE FOR PHYSICAL FITNESS OF JUDO ATHLETES

Yu.Yu. Byalovskiy, I.S. Rakitina

Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov,  
Ministry of Health of the Russian Federation, Ryazan, Russia

*The development and implementation of scientifically based methods for athletes' functional status improvement is rather relevant. One of such methods implies additional respiratory resistance (ARR). The aim of the study is to determine how additional respiratory resistance influences physical fitness of judo athletes.*

*Materials and Methods. The trial subjects (n=42) were divided into two groups. The main group (n=25) trained under ARR equal to 20 % P<sub>mmax</sub>, where P<sub>mmax</sub> is the maximum intraoral pressure, evaluated under complete mouth and nose overlap. Athletes trained under ARR once a day for 6 weeks. The training session lasted 25 minutes. The control group (n=27) trained without ARR.*

*Results. By the 6<sup>th</sup> week of physical training under ARR, the athletes of the treatment group demonstrated significant increase in tidal volume (p<0.05), maximum intraoral pressure (p<0.05), and physical performance (p<0.05) compared to the control. Maximum oxygen consumption significantly increased (p<0.05) in the athletes of the treatment group. The most significant changes in speed-strength readiness (compared to the control) were noted in barbell squats (p<0.05), 60-meter and 100-meter dash (p<0.01).*

*Conclusion. 6-week training session with ARR equal to 20% P<sub>mmax</sub> has a positive effect on the physical fitness of judo athletes.*

**Key words:** additional respiratory resistance, physical fitness of judo athletes.

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

## References

1. Byalovskiy Yu.Yu., Lapkin M.M., Pokhachevskiy A.L., Bulatetskiy S.V., Voronin R.M., Davydov V.V. Modelirovanie i effektivnost' interval'noy gipoksicheskoy nagruzki [Interval hypoxic training modeling and efficiency of rating]. *Teoriya i praktika fizicheskoy kul'tury*. 2017; 12: 59–61 (in Russian).
2. Makunina O.A. Psikhofiziologicheskaya kharakteristika volevykh kachestv studentov-sportsmenov v usloviyakh modelirovaniya nagruzok [Psychophysiological characteristics of volitional powers in student athletes under load simulation]. *Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovaniy*. 2018; 6 (2): 128–136 (in Russian).
3. Tsapov E.G., Kozlov R.A., Kotlyar N.N. Reaktsiya kardiorespiratornoy sistemy v otvet na fizicheskuyu nagruzku u sportsmenov-dzyudoistov [Response of the cardiorespiratory system to physical activity in judo athletes]. *Aktual'nye problemy sovremennoy nauki, tekhniki i obrazovaniya*. 2017; 2: 306–309 (in Russian).
4. Bazikyan E.A., Staroverov V.Yu., Chunikhin A.A. Perspektivy primeneniya vnutrirotovykh trenazherov v sporte vysshikh dostizheniy [Prospects for intraoral simulators in elite sports]. *Rossiyskaya stomatologiya*. 2016; 9 (4): 48–51 (in Russian).
5. Sukhon' E.V., Sosna L.S., Shvedova N.V. Adaptatsionnye reaktsii organizma sportsmenov-biatlonistov k fizicheskim nagruzkam v ravninnykh i gornyykh usloviyakh [Adaptive reactions of biathletes to physical loads in the lowland and high mountain conditions]. *Prikladnaya sportivnaya nauka*. 2018; 1: 63–67 (in Russian).
6. Haj Ghanbari B., Yamabayashi C., Buna T.R., Coelho J.D., Freedman K.D., Morton T.A., Palmer S.A., Toy M.A., Walsh C., Sheel A.W., Reid W.D. Effects of respiratory muscle training on performance in athletes: a systematic review with meta-analyses. *J Strength Cond Res*. 2013; 27: 1643–1663.
7. Illi S.K., Held U., Frank I., Spengler C.M. Effect of respiratory muscle training on exercise performance in healthy individuals. *Sports Med*. 2012; 42: 707–724.
8. Shei R.J., Chapman R.F., Gruber A.H., Mickleborough T.D. Inspiratory muscle training improves exercise capacity with thoracic load carriage. *Physiol Rep*. 2018; 6: e13558.
9. Byalovskiy Yu.Yu., Bulatetskiy S.V. *Fiziologicheskie mekhanizmy rezistivnogo dykhaniya cheloveka* [Physiological mechanisms of human resistive respiration]. Moscow: Ritm; 2018. 412. ISBN 978-5-6041754-4-6 (in Russian).
10. Shei R.J. Respiratory muscle training and aquatic sports performance. *J Sports Sci Med*. 2018; 17: 161–162.
11. Shei R.J., Paris H.L.R., Wilhite D.P., Chapman R.F., Mickleborough T.D. The role of inspiratory muscle training in the management of asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *Phys Sportsmed*. 2016; 44: 327–334.
12. Johnson M., Sharpe G., Brown P. Inspiratory muscle training improves cycling time-trial performance and anaerobic work capacity but not critical power. *Eur J Appl Physiol*. 2017; 101: 761–770.
13. Leddy J.J., Limprasertkul A., Patel S., Modlich F., Buyea C., Pendergast D.R., Lundgren C.E. Isocapnic hyperpnea training improves performance in competitive male runners. *Eur J Appl Physiol*. 2007; 99: 665–676.
14. Riganas C.S., Vrabas I.S., Christoulas K., Mandroukas K. Specific inspiratory muscle training does not improve performance or VO<sub>2</sub>max levels in well trained rowers. *J Sports Med Phys Fitness*. 2008; 48: 285–292.
15. Volianitis S., McConnell A.K., Koutedakis Y., McNaughton L., Backx K., Jones D.A. Inspiratory muscle training improves rowing performance. *Med Sci Sports Exerc*. 2011; 33: 803–809.
16. Brilla L.R., Kauffman T.H. Effect of inspiratory muscle training and core exercise training on core functional tests. *J Exerc Physiol*. 2014; 17: 12–20.
17. Mishchenko V., Sawczyn S., Cybulska A., Pasek M. Special Training of Inspiratory Muscles in Fitness Activities and Exercise Capacity in Young Women. *Hum Mov*. 2017; 18 (3): 46–54.
18. Edwards A.M. Respiratory muscle training extends exercise tolerance without concomitant change to peak oxygen uptake: physiological, performance and perceptual responses derived from the same incremental exercise test. *Respirology*. 2013; 18: 1022–1027.
19. Bernardi E., Melloni E., Mandolesi G., Uliari S., Grazi G., Cogo A. Respiratory muscle endurance training improves breathing pattern in triathletes. *Ann Sports Med Res*. 2014; 1: 1003.

20. Archiza B., Andaku D.K., Caruso F.C., Bonjorno J.C., Oliveira C.R., Ricci P.A., Amaral A.C., Mattiello S.M., Libardi C.A., Phillips S.A., Arena R., Borghi-Silva A. Effects of inspiratory muscle training in professional women football players: a randomized sham-controlled trial. *J Sport Sci.* 2018; 36: 771–780.
21. Granados J., Gillum T.L., Castillo W., Christmas K.M., Kuennen M.R. “Functional” respiratory muscle training during endurance exercise causes modest hypoxemia but overall is well tolerated. *J Strength Cond Res.* 2016; 30: 755–762.
22. Porcari J.P., Probst L., Forrester K., Doberstein S., Foster C., Cress M.L., Schmidt K. Effect of wearing the elevation training mask on aerobic capacity, lung function, and hematological variables. *J Sports Sci Med.* 2016; 15: 379–386.
23. Waltersbacher S., Pietsch F., Walker D.J., Rucker K., Kabitz H.J. Activation of respiratory muscles during respiratory muscle training. *Respir Physiol Neurobiol.* 2018; 247: 126–132.
24. Tong T.K., McConnell A.K., Lin H., Nie J., Zhang H., Wang J. “Functional” inspiratory and core muscle training enhances running performance and economy. *J Strength Cond Res.* 2016; 30: 2942–2951.
25. Lomax M., Massey H.C., House J.R. Inspiratory muscle training effects on cycling during acute hypoxic exposure. *Aerosp Med Hum Perform.* 2017; 88: 544–549.
26. Downey A.E., Chenoweth L.M., Townsend D.K., Ranum J.D., Ferguson C.S., Harms C.A. Effects of inspiratory muscle training on exercise responses in normoxia and hypoxia. *Respir Physiol Neurobiol.* 2007; 156: 137–146.
27. Segizbaeva M.O., Timofeev N.N., Donina Z.A., Kur’yanovich E.N., Aleksandrova N.P. Effects of Inspiratory Muscle Training on Resistance to Fatigue of Respiratory Muscles During Exhaustive Exercise. In: Pokorski M., ed. *Body Metab Exerc.* Cham: Springer International Publishing; 2015: 35–43.
28. Mills D.E., Johnson M.A., McPhillimey M.J., Williams N.C., Gonzalez J.T., Barnett Y.A., Sharpe G.R. The effects of inspiratory muscle training on plasma interleukin-6 concentration during cycling exercise and a volitional mimic of the exercise hyperpnea. *J Appl Physiol.* 2013; 115: 1163–1172.
29. Byalovskiy Yu.Yu., Rakitina I.S. Vliyanie dopolnitel'nogo respiratornogo soprotivleniya na tolerantnost' k fizicheskoy nagruzke [Effect of additional respiratory resistance on exercise tolerance]. *Tekhnologii zhivikh sistem.* 2022; 19 (2): 57–69. DOI: <https://doi.org/10.18127/j20700997-202202-01> (in Russian).

*Received 31 October 2022; accepted 07 November 2022.*

### Information about the authors

**Byalovskiy Yuriy Yul'evich**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Chair of Pathophysiology, Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Ministry of Health of the Russian Federation. 390026, Russia, Ryazan, Vysokovol'tnaya St., 9; e-mail: [b\\_uu@mail.ru](mailto:b_uu@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6769-8277>.

**Rakitina Irina Sergeevna**, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Pathophysiology, Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Ministry of Health of the Russian Federation. 390026, Russia, Ryazan, Vysokovol'tnaya St., 9; e-mail: [b\\_uu@mail.ru](mailto:b_uu@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9406-1765>.

### For citation

Byalovskiy Yu.Yu., Rakitina I.S. Effektivnost' ispol'zovaniya dopolnitel'nogo respiratornogo soprotivleniya dlya optimizatsii fizicheskoy podgotovki dzyudoistov [Effectiveness of additional respiratory resistance for physical fitness of judo athletes]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal.* 2022; 4: 128–138. DOI: [10.34014/2227-1848-2022-4-128-138](https://doi.org/10.34014/2227-1848-2022-4-128-138) (in Russian).

УДК 616.314.17-008.1

DOI 10.34014/2227-1848-2022-4-139-148

## РОЛЬ ЦИТОКИНОПОСРЕДОВАННЫХ РЕАКЦИЙ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПАРОДОНТИТА

А.Н. Захватов<sup>1</sup>, Д.А. Хайдар<sup>2</sup>, И.А. Захаркин<sup>1</sup>, Т.В. Курмышева<sup>1</sup>,  
С.А. Тамбовцев<sup>1</sup>, А.С. Курмышев<sup>1</sup>, А.Ю. Паршина<sup>1</sup>, И.Ю. Журавлева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», г. Саранск, Россия;

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Россия

*Определение роли цитокинемии в деструктивных процессах пародонтального комплекса открывает новые возможности в разработке и последующем внедрении в практическую медицину методов диагностики хронического пародонтита, а также обосновывает необходимость включения в схемы лечения препаратов патогенетической направленности, ингибирующих секрецию провоспалительных медиаторов.*

*Цель исследования. Оценка динамики показателей цитокинового профиля и выявление их взаимосвязей с местным статусом пародонтальных тканей при пародонтите в эксперименте.*

*Материалы и методы. Исследование проводилось на 65 белых беспородных крысах с массой тела 180±20 г путем воспроизведения модели экспериментального пародонтита в соответствии с методикой, предложенной К.Д. Школьной, В.Г. Атрушкевич (патент RU № 2625295 от 12.07.2017). Оценка цитокинового профиля проводилась по показателям провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, определяемых при помощи твердофазного иммуноферментного анализа с использованием комплекта реактивов Bender MedSystems. Оценка местного статуса пародонтальных тканей проводилась по показателям кровоточивости десны, степени подвижности зубов, глубины пародонтальных карманов с применением пуговчатого и модифицированного пародонтологических зондов.*

*Результаты. В ходе экспериментального исследования при моделировании пародонтита определялся высокий уровень цитокинемии, оказывающий деструктивное действие на соединительнотканый матрикс пародонта, что подтверждалось увеличением глубины зондирования пародонтальных карманов, появлением кровоточивости и подвижности зубов. Определялась сильная корреляционная зависимость между высоким уровнем цитокинемии и местными деструктивными изменениями тканей пародонта, что подчеркивало сопряженность указанных патофизиологических механизмов.*

*Выводы. Определяемые расстройства физиологического равновесия в цитокиновом балансе обуславливают необходимость включения в терапию препаратов, обладающих патогенетической направленностью, оказывающих ингибирующее влияние на синтез провоспалительных цитокинов и предотвращающих дальнейшую деструкцию пародонтального комплекса. Динамическое изменение показателей цитокинового профиля может выступать чутким методом детекции, а уменьшение уровня цитокинемии – признаком купирования активности воспалительного процесса и критерием эффективности лечения.*

**Ключевые слова:** пародонтит, цитокины, воспалительный процесс, патологическая подвижность, кровоточивость, пародонтальный карман.

**Введение.** По данным Всемирной организации здравоохранения, более половины населения планеты подвержены заболеваниям пародонта [1]. Несмотря на появление новых и модернизацию имеющихся методов лечения, течение пародонтита имеет неуклонно прогрессирующий характер, что приводит к появлению дефектов зубного ряда, ухудшению качества жизни населения и обуславливает высокую социальную значимость данной

проблемы [2]. В Российской Федерации пародонтитом страдает около 87 % населения, причем к 44 годам распространенность достигает 85,3 %, а к 60–65 годам – 100 % [3].

Формирование воспалительного процесса является результатом выработки пародонтопатогенной микрофлорой полости рта большого количества токсинов и ферментов, запускающих активацию ряда иммунопатологических реакций [4, 5]. Периодонтальная связ-

ка является первой структурой, подвергающейся бактериальному воздействию [6]. Возникающая вследствие гидролиза коллагена деструкция коллагенового матрикса облегчает прохождение микроорганизмов через периодонт в соединительную ткань десны, где осуществляется стимуляция эпителиальных клеток десен и фибробластов [8, 9]. В результате выработки ими хемотаксических факторов происходит инфильтрация тканей пародонта нейтрофилами и макрофагами, что ведет к увеличению синтеза цитокинов и хемокинов, обладающих провоспалительными и противовоспалительными свойствами [10, 11]. Макрофаги являются основными источниками множества цитокинов, среди которых особого внимания заслуживают фактор некроза опухоли (TNF), интерлейкин-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), интерлейкин-6 (IL-6), обладающие провоспалительной активностью [7, 12]. TNF посредством экспрессии активатора мембраносвязанного рецептора ядерного фактора каппа- $\beta$  (RANKL) способен индуцировать остеокластогенез с одновременным торможением дифференцировки клеток-предшественников остеобластов, а IL-1 $\beta$  посредством прямой связи с остеобластами угнетает их активность [13, 14]. Кроме того, TNF также усиливает экспрессию склеростина, ингибирующего путь Wnt/ $\beta$ -катенин, который является основным медиатором остеобластогенеза, тем самым способствуя образованию остеокластов [8, 15]. Для подавления избыточной провоспалительной активности, а также для координации процессов адаптивного иммунитета необходимо повышение активности противовоспалительных (IL-4, IL-10) и регуляторных (IL-2) цитокинов [7, 16, 17]. Вследствие длительной стимуляции макрофагов провоспалительными цитокинами (IL-1 $\beta$ , TNF) секретируется большое количество матриксных металлопротеиназ (ММП), которые в совокупности с лизосомальными ферментами, выделяющимися в результате разрушения и гибели иммунокомпетентных клеток, оказывают деструктивное действие на коллагеновый матрикс пародонтальных тканей [18, 19].

Таким образом, оценка динамики показателей цитокинового профиля, а также определение их влияния на состояние тканей пародонта с определением причинных взаимосвязей играют важную роль в понимании патогенеза. Это открывает новые возможности в лекарственной терапии хронического пародонтита со включением в схему лечения препаратов патогенетической направленности, обладающих ингибирующей активностью в отношении цитокиновых медиаторов воспаления.

**Цель исследования.** Оценка динамики показателей цитокинового профиля и выявление их взаимосвязей с местным статусом пародонтальных тканей при пародонтите в эксперименте.

**Материалы и методы.** Эксперимент был выполнен на 65 белых беспородных крысах обоего пола, имеющих массу тела 180 $\pm$ 20 г. Животные находились на обычном содержании в лабораторных условиях вивария ФГБОУ ВО «НИ МГУ им. Н.П. Огарева». Особи были поделены на 2 группы: 1-я группа (n=32) – интактные животные, показатели которых считались нормой; 2-я группа (n=33) – животные с моделью экспериментального пародонтита, воспроизведенной по методике К.Д. Школьной, В.Г. Атрушкевич (патент RU № 2625295 от 12.07.2017) [20]. Оценка цитокинового статуса проводилась по показателям провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при помощи твердофазного иммуноферментного анализа с применением комплекта реактивов Bender MedSystems. Оценка местного статуса пародонтальных тканей проводилась по показателям кровоточивости десен, степени подвижности зубов, глубины пародонтальных карманов с применением пуговчатого и модифицированного пародонтологических зондов. Оценка динамики результатов осуществлялась на 3, 15 и 28-е сут эксперимента. Обработка полученных данных с целью определения статистической достоверности проводилась с использованием прикладной программы IBM SPSS Statistics 20 и применением одномерного дисперсионного анализа (ANOVA) и апостериорного критерия Тьюки. Определение наличия корреляционной зависимости осуществлялось с использованием критерия Пирсона.

**Результаты и обсуждение.** На 3-и сут после снятия лигатуры определялось резкое нарастание продукции цитокинов, приводя-

шее к нарушению существующего в норме физиологического равновесия между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами. Это подтверждалось резким возрастанием уровня TNF на 235,6 % ( $p < 0,001$ ), а также увеличением пула интерлейкинов: IL-1 $\beta$  на 184 % ( $p < 0,001$ ), IL-6 на 149,6 % ( $p < 0,001$ ), IL-17 154,1 % ( $p < 0,001$ ) относительно показателей контрольной серии (табл. 1).

Одновременно с данными изменениями отмечалось повышение уровней противовоспалительных цитокинов: IL-2 на 238,4 % ( $p < 0,001$ ), IL-4 на 265,3 % ( $p < 0,001$ ), IL-10 на 251,2 % ( $p < 0,001$ ) в сравнении с нормальными показателями. Полученные данные свидетельствуют о возникшей гиперактивации иммунокомпетентных клеток, повлекшей за собой нарушения в системе цитокиновых медиаторов воспаления (табл. 2).

На 3-и сут после удаления лигатуры при визуальной оценке полости рта экспериментальных животных определялась гиперемия, а также формирование отека десневого края. При зондировании десны наблюдалось появление ее кровоточивости, а также углубление десневой бороздки на 0,09 мм ( $p < 0,001$ ) по сравнению с показателем интактных животных. Патологическая подвижность на данном этапе эксперимента отсутствовала. Данные результаты свидетельствуют о формировании начальных воспалительных изменений и развитии деструктивных процессов пародонта (табл. 3).

На 15-е сут эксперимента при сравнении с аналогичными показателями 3-х сут отмечалось достоверное снижение пула провоспалительных медиаторов: уровни IL-1 $\beta$ , IL-6 IL-17 и TNF уменьшились на 6,7 ( $p_1 < 0,001$ ), 6,3 ( $p_1 < 0,001$ ), 10,3 ( $p_1 < 0,001$ ), 6,6 % ( $p_1 < 0,001$ ) соответственно. Однако, несмотря на некоторое ограничение роста деструктивных медиаторов воспаления, их уровень значительно превосходил референтные значения. Так, значения TNF, IL-1 $\beta$ , IL-6 и IL-17 превышали в 3,1 ( $p < 0,001$ ), 2,7 ( $p < 0,001$ ), 2,3 ( $p < 0,001$ ) и 2,3 ( $p < 0,001$ ) раза аналогичные показатели серии контроля. Сохраняющаяся гиперпродукция цитокиновых маркеров воспаления указывает на сохраняющийся активный воспалительный ответ (табл. 1).

Параллельно с указанными изменениями отмечалось нарастание продукции противовоспалительных цитокинов с сохранением их повышенных значений: IL-2 в 3,4 раза ( $p < 0,001$ ), IL-4 в 3,7 раза ( $p < 0,001$ ), IL-10 в 3,5 раза ( $p < 0,001$ ) в сравнении с показателями контрольной серии. Это свидетельствует об активации компенсаторных механизмов, направленных на нивелирование эффектов действия провоспалительных цитокинов и ограничение процесса воспаления (табл. 2).

На 15-е сут наблюдения при визуальной оценке состояния тканей ротовой полости животных определялось сохранение гиперемии, наличие налета на верхних коренных зубах, увеличение отека маргинального края десны, а также кровоточивость, возникающая сразу же после проведения зондирования. Глубина десневой борозды при ее зондировании составила  $0,95 \pm 0,13$  мм, что на  $0,57$  мм ( $p < 0,001$ ) больше аналогичного показателя 3-х сут. Данные изменения в совокупности с определяемой патологической подвижностью зубов подтверждают формирование деструктивных процессов соединительнотканых структур пародонта (табл. 3).

К концу эксперимента на 28-е сут исследования, несмотря на возникшую тенденцию к снижению концентрации провоспалительных медиаторов, наблюдалось сохранение их повышенного уровня: IL-1 $\beta$  в 2,4 раза ( $p < 0,001$ ), IL-6 в 2,2 раза ( $p < 0,001$ ), IL-17 в 2,1 раза ( $p < 0,001$ ), TNF в 2,9 раза ( $p < 0,001$ ) относительно значений интактных животных (табл. 1).

Также, несмотря на снижение уровня противовоспалительных цитокинов к концу эксперимента в сравнении с аналогичными показателями 3-х сут, их значения по-прежнему превышали показатели контрольной серии: IL-2 в 3,1 раза ( $p < 0,001$ ), IL-4 и IL-10 в 2,9 и 3,0 раза ( $p < 0,001$ ) соответственно (табл. 2).

К концу исследования наблюдалось сохранение местных воспалительных изменений, характеризующихся выраженной гиперемией, отеком десневого края. Отмечалась обильная кровоточивость десны сразу после ее зондирования. Глубина десневой бороздки превышала аналогичный показатель 15-х сут на  $0,36$  мм ( $p_2 < 0,001$ ), достигнув значения  $1,31 \pm 0,17$  мм, при этом наряду с углублением

в области образовавшегося пародонтального кармана визуализировалось гнойное отделяемое. Определялось усиление патологической подвижности до  $2,05 \pm 0,12$  балла в сравнении с аналогичным показателем 15-х сут ( $p_2 < 0,001$ ). Данные изменения свидетельствуют о про-

грессировании воспалительных изменений пародонтальных тканей, влекущих за собой формирование деструктивных процессов, разволокнение периодонтальной связки и последующую потерю прикрепления зуба (табл. 3).

Таблица 1  
Table 1

**Динамика показателей провоспалительных цитокинов у животных при экспериментальном пародонтите**

**Dynamics of proinflammatory cytokines in animals with experimental periodontitis**

Показатель Parameter	Группа контроля (n=32) Control group (n=32)	Опытная группа (n=33) Experimental group (n=33)		
		3-и сут (n=11) Day 3 (n=11)	15-е сут (n=11) Day 15 (n=11)	28-е сут (n=11) Day 28 (n=11)
IL-1 $\beta$ , пг/мл IL-1 $\beta$ , pg/ml	33,87 $\pm$ 1,67	96,19 $\pm$ 3,91*	89,79 $\pm$ 2,95*^	<b>81,82<math>\pm</math>2,14*</b>
IL-6, пг/мл IL-6, pg/ml	55,73 $\pm$ 0,99	139,12 $\pm$ 4,44*	130,34 $\pm$ 5,12*^	<b>124,49<math>\pm</math>3,43*</b>
IL-17, пг/мл IL-17, pg/ml	20,56 $\pm$ 1,07	52,25 $\pm$ 1,41*	46,85 $\pm$ 2,05*^	<b>44,48<math>\pm</math>1,01*</b>
TNF, пг/мл TNF, pg/ml	47,50 $\pm$ 1,36	159,39 $\pm$ 6,26*	148,94 $\pm$ 4,96*^	<b>136,55<math>\pm</math>4,88*</b>

**Примечание.** \* – достоверность различий по отношению к показателям серии контроля ( $p < 0,001$ ); ^ – достоверность различий по отношению к аналогичному показателю 3-х сут ( $p_1 < 0,001$ ); жирный шрифт – достоверность различий по отношению к аналогичным показателям 15-х сут ( $p_2 < 0,001$ ). Далее обозначения те же.

**Note.** \* – the differences are significant compared to the control ( $p < 0,001$ ); ^ – the differences are significant compared to the same parameter, Day 3 ( $p_1 < 0,001$ ); bold font – the differences are significant compared to the same parameter, Day 15 ( $p_2 < 0,001$ ). Below the designations are the same.

Таблица 2  
Table 2

**Динамика показателей противовоспалительных цитокинов у животных при экспериментальном пародонтите**

**Indicators of anti-inflammatory cytokines in animals with experimental periodontitis**

Показатель Parameter	Группа контроля (n=32) Control group (n=32)	Опытная группа (n=33) Experimental group (n=33)		
		3-и сут (n=11) Day 3 (n=11)	15-е сут (n=11) Day 15 (n=11)	28-е сут (n=11) Day 28 (n=11)
IL-2, пг/мл IL-2, pg/ml	60,74 $\pm$ 1,86	205,54 $\pm$ 3,66*	193,08 $\pm$ 3,58*^	<b>185,15<math>\pm</math>3,65*</b>
IL-4, пг/мл IL-4, pg/ml	5,65 $\pm$ 0,42	20,64 $\pm$ 0,96*	17,96 $\pm$ 0,98*^	16,57 $\pm$ 0,89*
IL-10, пг/мл IL-10, pg/ml	16,68 $\pm$ 0,79	58,58 $\pm$ 1,69*	52,80 $\pm$ 1,49*^	49,53 $\pm$ 1,59*

Таблица 3  
Table 3**Динамика показателей метаболизма коллагена у животных при экспериментальном пародонтите****Indicators of collagen metabolism in animals with experimental periodontitis**

Показатель Parameter	Группа контроля (n=32) Control group (n=32)	Опытная группа (n=33) Experimental group (n=33)		
		3-и сут (n=11) Day 3 (n=11)	15-е сут (n=11) Day 15 (n=11)	28-е сут (n=11) Day 28 (n=11)
Кровоточивость десны, баллы Gingival hemorrhage, point	0	1,9±0,38*	2,8±0,75*^	3,20±0,34*^
Глубина пародонтальных карманов, мм Depth of gingival pockets, mm	0,29±0,07	0,38±0,15*	0,95±0,13*^	1,31±0,17*^
Подвижность зубов, степень Dental mobility, degree	-	-	1,7±0,51*^	2,05±0,12*^

Проведенный корреляционный анализ показал сильную прямую зависимость между показателями цитокинового профиля и местным состоянием тканей пародонта, подчеркивая тем самым сопряженность патофизиоло-

гических механизмов и подтверждая влияние высокой цитокинемии на деструктивные процессы соединительных тканей пародонтального комплекса (табл. 4).

Таблица 4  
Table 4**Анализ корреляционной связи показателей цитокинового профиля с показателями обмена коллагена при экспериментальном пародонтите у животных****Correlation between cytokine profile and collagen metabolism in animals with experimental periodontitis**

Показатель Parameter	Коэффициент корреляции Пирсона Pearson Correlation Coefficient						
	IL-1 $\beta$	IL-6	IL-17	TNF	IL-2	IL-4	IL-10
Кровоточивость десны Gingival hemorrhage	0,98	0,99	0,98	0,96	0,95	0,98	0,92
Глубина пародонтальных карманов Depth of gingival pockets	0,99	0,97	0,97	0,98	0,94	0,94	0,97
Степень подвижности зубов Degree of dental mobility	0,97	0,98	0,98	0,99	0,96	0,95	0,98

**Заключение.** Таким образом, при экспериментальном пародонтите наблюдалось нарушение цитокинового звена иммунитета,

характеризующееся избыточной гиперпродукцией провоспалительных медиаторов с одновременным повышением уровней противо-

воспалительных цитокинов. Данное нарушение физиологического равновесия определялось на протяжении всего исследования. В условиях повышенного уровня провоспалительных цитокинов в сочетании с высокими показателями противовоспалительных медиаторов IL-4 и IL-10 активная вовлеченность системы иммунологической регуляции может способствовать формированию хронического воспаления, а также усугублению деструктивных изменений соединительнотканного каркаса пародонтальных тканей, о чем свидетельствовало появление выраженной кровоточивости, увеличение глубины зондирования формирующихся пародонтальных карманов и патологическая подвижность зубов. Образующееся пространство между эпителием десне-

вой борозды и эмалью зуба, разволокнение периодонтальной связки при отсутствии своевременного начатого лечения приведут к появлению дефектов зубного ряда.

Проведенный корреляционный анализ показал наличие сильной зависимости между данными процессами, что подтверждает актуальность исследования цитокинового профиля как с целью диагностики, так и с целью своевременного назначения патогенетической терапии. Динамическое изменение показателей цитокинового профиля может выступать чутким методом детекции, а уменьшение уровня цитокинемии – признаком купирования активности воспалительной реакции и критерием эффективности лечения.

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

### Литература

1. Сабирова А.И., Акрамов И.А., Рамазанова З.Д., Сергеева В.В., Ибишева Л.К. Современные аспекты эпидемиологических вопросов заболеваний тканей пародонта. *The Scientific Heritage*. 2021; 73 (2): 31–38. DOI: 10.24412/9215-0365-2021-73-2-31-38.
2. Антонов И.И., Мудров В.П., Нелюбин В.Н., Мураев А.А., Иванов С.Ю. Современные возможности и перспективы иммунотропной терапии хронического генерализованного пародонтита. *Медицинская иммунология*. 2021; 23 (5): 1055–1068. DOI: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-COA-2156>.
3. Казеко Л.А., Захарова В.А., Анфиногенова Е.А., Черствый Е.Д. Значение экспрессии матриксных металлопротеиназ в дифференциальной диагностике патологии пародонта. *Архив патологии*. 2021; 83 (3): 20–29. DOI: <https://doi.org/10.17116/patol20218303120>.
4. Xu W., Zhou W., Wang H., Liang S. Roles of *Porphyromonas gingivalis* and its virulence factors in periodontitis. *Adv Protein Chem Struct Biol*. 2020; 120: 45–84. DOI: 10.1016/bs.apcsb.2019.12.001.
5. Абрамкина Э.С., Петрова Т.Г., Поспелова Т.И., Ванюнина В.В., Зверева Т.В. Особенности баланса цитокинов в ротовой жидкости у больных железодефицитной анемией и воспалительными заболеваниями пародонта. *Пародонтология*. 2022; 27 (2): 142–147. DOI: <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2022-27-2-142-147>.
6. Ramadan D.E., Hariyani N., Indrawati R., Ridwan R.D., Diyatri I. Cytokines and Chemokines in Periodontitis. *Eur J. Dent*. 2020; 14 (3): 483–495. DOI: 10.1055/s-0040-1712718.
7. Захватов А.Н., Тарасова Т.В., Виноградова А.А. Динамика цитокинового профиля у больных с посттравматическим синовитом на фоне озонотерапии. *Наука и инновации в медицине*. 2020; 5 (4): 262–266. DOI: 10.35693/2500-1388-2020-5-4-262-266.
8. Мудров В.П., Давыдова Н.В., Мишина Т.Е., Казаков С.П. Локальный клеточный иммунный ответ при хроническом пародонтите. *Медицинская иммунология*. 2021; 23 (6): 1389–1394. DOI: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-LCI-2377>.
9. Yang B., Pang X., Li Z., Chen Z., Wang Y. Immunomodulation in the Treatment of Periodontitis: Progress and Perspectives. *Front Immunol*. 2021; 12: 781378. DOI: 10.3389/fimmu.2021.781378.
10. Kitaura H., Marahleh A., Ohori F. Osteocyte-Related Cytokines Regulate Osteoclast Formation and Bone Resorption. *International journal of molecular sciences*. 2020; 21 (14): 5169. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21145169>.
11. Kang W., Hu Z., Ge S. Healthy and inflamed gingival fibroblasts differ in their inflammatory response to *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide. *Inflammation*. 2016; 39 (5): 1842–1852. DOI: 10.1007/s10753-016-0421-4.

12. *Almubarak A., Tanagala K.K.K., Papapanou P.N., Lalla E., Momen-Heravi F.* Disruption of Monocyte and Macrophage Homeostasis in Periodontitis. *Front Immunol.* 2020; 11: 330. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00330.
13. *Huang N., Dong H., Luo Y., Shao B.* Th17 Cells in Periodontitis and Its Regulation by A20. *Frontiers in Immunology.* 2021; 12: 125–137. DOI: 10.3389/fimmu.2021.742925.
14. *Noguchi S., Ukai T., Kuramoto A., Yoshinaga Y., Nakamura H., Takamori Y., Yamashita Y., Hara Y.* The histopathological comparison on the destruction of the periodontal tissue between normal junctional epithelium and long junctional epithelium. *Journal of Periodontal Research.* 2017; 52 (1): 74–82. DOI: 10.1111/jre.12370.
15. *Weam Banjar, Muteb H. Alshammari.* Genetic factors in pathogenesis of chronic periodontitis. *Journal of Taibah University Medical Sciences.* 2014; 9 (3): 245–247. DOI: 10.1016/j.jtumed.2014.04.003.
16. *Hoare A., Soto C., Rojas-Celis V., Bravo D.* Chronic Inflammation as a Link between Periodontitis and Carcinogenesis. *Mediators Inflamm.* 2019; 2019: 1029857. DOI: 10.1155/2019/1029857.
17. *Kim E.H., Kim S., Kim H.J.* Prediction of Chronic Periodontitis Severity Using Machine Learning Models Based On Salivary Bacterial Copy Number. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020; 10: 571515. DOI: 10.3389/fcimb.2020.571515.
18. *Han M.X., Ding C., Kyung H.M.* Genetic polymorphisms in pattern recognition receptors and risk of periodontitis: Evidence based on 12,793 subjects. *Human Immunology.* 2015; 76 (7): 496–504. DOI: 10.1016/j.humimm.2015.06.006.
19. *Tadin A., Gavić L., Roguljić M., Babić M., Galić I., Želježić D.* Assessment of cytogenetic damage to exfoliated gingival cells in patients with chronic generalized periodontitis. *Acta Clin Croat.* 2021; 60 (2): 209–215. DOI: 10.20471/acc.2021.60.02.06.
20. *Школьная К.Д., Апрушкевич В.Г., Берченко Г.Н.* Патент РФ № 2625295; 2017.

*Поступила в редакцию 27.09.2022; принята 18.10.2022.*

#### **Авторский коллектив**

**Захватов Алексей Николаевич** – доктор медицинских наук, профессор кафедры общей хирургии им. профессора Н.И. Атясова, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева». 430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, 68; e-mail: zachvatan78@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1433-0337>.

**Хайдар Далила Али** – ассистент кафедры общей и клинической стоматологии, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; e-mail: dhaidarA@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8519-3408>.

**Захаркин Илья Александрович** – старший преподаватель кафедры стоматологии, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева». 430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, 68; e-mail: zakharkinas@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7132-4887>.

**Курмышева Татьяна Викторовна** – кандидат биологических наук, доцент кафедры цитологии, гистологии и эмбриологии с курсами медицинской биологии и молекулярной биологии клетки, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева». 430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, 68; e-mail: TatKurmysheva@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0210-276X>.

**Тамбовцев Сергей Александрович** – аспирант кафедры стоматологии, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева». 430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, 68; e-mail: 1fg922@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7514-1153>.

**Курмышев Андрей Сергеевич** – аспирант кафедры стоматологии, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева». 430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, 68; e-mail: Stomat.saransk@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2915-8667>.

**Паршина Алина Юрьевна** – студентка, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева». 430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, 68; e-mail: alinaparshina2000@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0415-1132>.

**Журавлева Ирина Юрьевна** – студентка, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева». 430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, 68; e-mail: irina.jurawlyowa2013@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8694-5620>.

#### Образец цитирования

Захватов А.Н., Хайдар Д.А., Захаркин И.А., Курмышева Т.В., Тамбовцев С.А., Курмышев А.С., Паршина А.Ю., Журавлева И.Ю. Роль цитокиноопосредованных реакций в патогенезе экспериментального пародонтита. Ульяновский медико-биологический журнал. 2022; 4: 139–148. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-4-139-148.

## ЦИТОКИНЕ-МЕДИАТИРОВАННЫЕ РЕАКЦИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПАРОДОНТИТА

A.N. Zakhvatov<sup>1</sup>, D.A. Khaydar<sup>2</sup>, I.A. Zakharkin<sup>1</sup>, T.V. Kurmysheva<sup>1</sup>, S.A. Tambovtsev<sup>1</sup>,  
A.S. Kurmyshev<sup>1</sup>, A.Yu. Parshina<sup>1</sup>, I.Yu. Zhuravleva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Research Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia;

<sup>2</sup> Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

*Determining cytokinemia role in the destructive processes of the periodontal complex gives new opportunities to the development and subsequent implementation of practical methods for chronic periodontitis diagnosis, justifies including pathogenetic drugs that inhibit the secretion of pro-inflammatory mediators in treatment regimens.*

*The aim of the study is to evaluate the dynamics of cytokine profile indicators and identify their correlation with the local status of periodontal tissues in animals with experimental periodontitis.*

*Materials and methods. The study enrolled 65 white outbred rats weighing 180±20 g. The authors reproduced the model of experimental periodontitis according to K.D. Shkolnaya, V.G. Atrushkevich method (patent RU No. 2625295, December 07, 2017). The cytokine profile was assessed by pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine levels, determined by enzyme-linked immunosorbent assay, Bender MedSystems reagent kit. Local status of periodontal tissues was assessed according to the degrees of gingival hemorrhage, dental mobility and depth of periodontal pockets with a button-shaped and modified periodontal probes.*

*Results. During the experimental periodontitis modeling, a high level of cytokinemia was determined. It destructively effects the periodontal connective tissue matrix, which was confirmed by an increase in the depth of periodontal pockets, gingival hemorrhage and dental mobility. A strong correlation between a high level of cytokinemia and local destructive changes in periodontal tissues was determined. This fact emphasized the conjugation of these pathophysiological mechanisms.*

*Conclusion. Defined disorders of physiological balance in the cytokine balance necessitate the use of pathogenetic drugs, as they have an inhibitory effect on the synthesis of pro-inflammatory cytokines and prevent further destruction of the periodontal complex. Changes in the cytokine profile indicate inflammation process, and a decrease in the level of cytokinemia indicate the resolution of infection and can be considered a criterion for the effective treatment.*

**Key words:** periodontitis, cytokines, inflammatory process, pathological mobility, bleeding, periodontal pocket.

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

#### References

1. Sabirova A.I., Akramov I.A., Ramazanova Z.D., Sergeeva V.V., Ibisheva L.K. *Covremennye aspekty epidemiologicheskikh voprosov zabolovaniy tkaney parodonta [Modern aspects of epidemiological issues of periodontal tissue diseases]. The Scientific Heritage. 2021; 73 (2): 31–38. DOI: 10.24412/9215-0365-2021-73-2-31-38 (in Russian).*
2. Antonov I.I., Mudrov V.P., Nelyubin V.N., Muraev A.A., Ivanov S.Yu. *Sovremennye vozmozhnosti i perspektivy immunotropnoy terapii khronicheskogo generalizovannogo parodontita [Current opportunities and prospective of immunotropic therapy in chronic generalized periodontitis]. Meditsinskaya immunologiya. 2021; 23 (5): 1055–1068. DOI: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-COA-2156> (in Russian).*

3. Kazeko L.A., Zakharova V.A., Anfinogenova E.A., Cherstvyi E.D. Znachenie ekspressii matriksnykh metalloproteinaz v differentsial'noy diagnostike patologii parodonta [The significance of the expression of matrix metalloproteinases in the differential diagnosis of periodontal diseases]. *Arkhiv patologii*. 2021; 83 (3): 20–29. DOI: <https://doi.org/10.17116/patol20218303120> (in Russian).
4. Xu W., Zhou W., Wang H., Liang S. Roles of Porphyromonas gingivalis and its virulence factors in periodontitis. *Adv Protein Chem Struct Biol*. 2020; 120: 45–84. DOI: 10.1016/bs.apcsb.2019.12.001.
5. Abramkina E.S., Petrova T.G., Pospelova T.I., Vanyunina V.V., Zvereva T.V. Osobennosti balansa tsitokinov v rotovoy zhidkosti u bol'nykh zhelezodefitsitnoy anemiei i vospalitel'nymi zabolevaniyami parodonta [Characteristics of oral fluid cytokine balance in patients with iron deficiency anemia and inflammatory periodontal diseases]. *Parodontologiya*. 2022; 27 (2): 142–147. DOI: <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2022-27-2-142-147> (in Russian).
6. Ramadan D.E., Hariyani N., Indrawati R., Ridwan R.D., Diyatri I. Cytokines and Chemokines in Periodontitis. *Eur J. Dent*. 2020; 14 (3): 483–495. DOI: 10.1055/s-0040-1712718.
7. Zakhvatov A.N., Tarasova T.V., Vinogradova A.A. Dinamika tsitokinovogo profilya u bol'nykh s post-traumaticheskim sinovitom na fone ozonoterapii [Changes of the cytokine profile in patients with traumatic synovitis on the background of ozone therapy]. *Nauka i innovatsii v meditsine*. 2020; 5 (4): 262–266. DOI: 10.35693/2500-1388-2020-5-4-262-266 (in Russian).
8. Mudrov V.P., Davydova N.V., Mishina T.E., Kazakov S.P. Lokal'nyy kletochnyy immunnyy otvet pri khronicheskom parodontite [Local cellular immune response in chronic periodontitis]. *Meditsinskaya immunologiya*. 2021; 23 (6): 1389–1394. DOI: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-LCI-2377> (in Russian).
9. Yang B., Pang X., Li Z., Chen Z., Wang Y. Immunomodulation in the Treatment of Periodontitis: Progress and Perspectives. *Front Immunol*. 2021; 12: 781378. DOI: 10.3389/fimmu.2021.781378.
10. Kitaura H., Marahleh A., Ohori F. Osteocyte-Related Cytokines Regulate Osteoclast Formation and Bone Resorption. *International journal of molecular sciences*. 2020; 21 (14): 5169. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21145169>.
11. Kang W., Hu Z., Ge S. Healthy and inflamed gingival fibroblasts differ in their inflammatory response to Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide. *Inflammation*. 2016; 39 (5): 1842–1852. DOI: 10.1007/s10753-016-0421-4.
12. Almubarak A., Tanagala K.K.K., Papapanou P.N., Lalla E., Momen-Heravi F. Disruption of Monocyte and Macrophage Homeostasis in Periodontitis. *Front Immunol*. 2020; 11: 330. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00330.
13. Huang N., Dong H., Luo Y., Shao B. Th17 Cells in Periodontitis and Its Regulation by A20. *Frontiers in immunology*. 2021; 12: 125–137. DOI: 10.3389/fimmu.2021.742925.
14. Noguchi S., Ukai T., Kuramoto A., Yoshinaga Y., Nakamura H., Takamori Y., Yamashita Y., Hara Y. The histopathological comparison on the destruction of the periodontal tissue between normal junctional epithelium and long junctional epithelium. *Journal of Periodontal Research*. 2017; 52 (1): 74–82. DOI: 10.1111/jre.12370.
15. Weam Banjar, Muteb H. Alshammari. Genetic factors in pathogenesis of chronic periodontitis. *Journal of Taibah University Medical Sciences*. 2014; 9 (3): 245–247. DOI: 10.1016/j.jtumed.2014.04.003.
16. Hoare A., Soto C., Rojas-Celis V., Bravo D. Chronic Inflammation as a Link between Periodontitis and Carcinogenesis. *Mediators Inflamm*. 2019; 2019: 1029857. DOI: 10.1155/2019/1029857.
17. Kim E.H., Kim S., Kim H.J. Prediction of Chronic Periodontitis Severity Using Machine Learning Models Based On Salivary Bacterial Copy Number. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020; 10: 571515. DOI: 10.3389/fcimb.2020.571515.
18. Han M.X., Ding C., Kyung H.M. Genetic polymorphisms in pattern recognition receptors and risk of periodontitis: Evidence based on 12,793 subjects. *Human Immunology*. 2015; 76 (7): 496–504. DOI: 10.1016/j.humimm.2015.06.006.
19. Tadin A., Gavić L., Roguljić M., Babić M., Galić I., Želježić D. Assessment of cytogenetic damage to exfoliated gingival cells in patients with chronic generalized periodontitis. *Acta Clin Croat*. 2021; 60 (2): 209–215. DOI: 10.20471/acc.2021.60.02.06.
20. Shkol'naya K.D., Atrushkevich V.G., Berchenko G.N. *Patent RF № 2625295*; 2017 (in Russian).

**Information about the authors**

**Zakhvatov Aleksey Nikolaevich**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of General Surgery named after professor N.I. Atyasov, National Research Ogarev Mordovia State University. 430005, Russia, Saransk, Bol'shevistskaya St., 68; e-mail: zachvatan78@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1433-0337>.

**Khaydar Dalila Ali**, Teaching Assistant, Chair of General and Clinical Dentistry, Peoples' Friendship University of Russia. 117198, Russia, Moscow, Miklukho-Maklay St., 6; e-mail: dhaidarA@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8519-3408>.

**Zakharkin Il'ya Aleksandrovich**, Senior Lecturer, Chair of Dentistry, National Research Ogarev Mordovia State University. 430005, Russia, Saransk, Bol'shevistskaya St., 68; e-mail: zakharkinA@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7132-4887>.

**Kurmysheva Tat'yana Viktorovna**, Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor, Chair of Cytology, Histology and Embryology with courses in Medical Biology and Molecular Cell Biology, National Research Ogarev Mordovia State University. 430005, Russia, Saransk, Bol'shevistskaya St., 68; e-mail: TatKurmysheva@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0210-276X>.

**Tambovtsev Sergey Aleksandrovich**, Postgraduate Student, Chair of Dentistry, National Research Ogarev Mordovia State University. 430005, Russia, Saransk, Bol'shevistskaya St., 68; e-mail: 1fg922@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7514-1153>.

**Kurmyshev Andrey Sergeevich**, Postgraduate student, Chair of Dentistry, National Research Ogarev Mordovia State University. 430005, Russia, Saransk, Bol'shevistskaya St., 68; e-mail: Stomat.saransk@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2915-8667>.

**Parshina Alina Yur'evna**, Student, National Research Ogarev Mordovia State University. 430005, Russia, Saransk, Bol'shevistskaya St., 68; e-mail: alinaparshina2000@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0415-1132>.

**Zhuravleva Irina Yur'evna**, Student, National Research Ogarev Mordovia State University. 430005, Russia, Saransk, Bol'shevistskaya St., 68; e-mail: irina.jurawlyowa2013@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8694-5620>.

**For citation**

Zakhvatov A.N., Khaydar D.A., Zakharkin I.A., Kurmysheva T.V., Tambovtsev S.A., Kurmyshev A.S., Parshina A.Yu., Zhuravleva I.Yu. Rol' tsitokinoposredovannykh reaktsiy v patogeneze eksperimental'nogo parodontita [Cytokine-mediated reactions in the pathogenesis of experimental periodontitis]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2022; 4: 139–148. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-4-139-148 (in Russian).

УДК 577.218

DOI 10.34014/2227-1848-2022-4-149-159

## ЭКСПРЕССИЯ Н/АСА мякРНК В КЛЕТОЧНЫХ ЛИНИЯХ С ХРОМОСОМНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ ПОСЛЕ ОБЛУЧЕНИЯ

Е.В. Расторгуева, Е.С. Погодина, Е.В. Юрова, Е.А. Белобородов,  
Д.Е. Сугак, Ю.В. Саенко, А.Н. Фомин

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

*Семейство Н/АСА мякРНК участвует в биогенезе псевдоуридина, препятствуя генетическим изменениям в клетках, делая их более устойчивыми, через стабильность рибосомальной РНК. Поэтому изучение экспрессии Н/АСА мякРНК в клеточных линиях при хромосомных нарушениях после облучения представляет особый интерес.*

*Цель исследования – изучение влияния хромосомных нарушений на экспрессию Н/АСА мякРНК в радиорезистентной K562 и радиочувствительной HL-60 клеточных линиях после радиационного воздействия.*

*Материалы и методы. Клеточные линии K562 и HL-60 облучали в дозе 4 Гр. Экспрессию Н/АСА мякРНК анализировали с помощью NGS-секвенирования через 1, 4 и 24 ч после облучения.*

*Результаты. Выявили отличия экспрессии Н/АСА мякРНК по хромосомам в изучаемых клеточных линиях, а также влияние хромосомных аномалий на экспрессию Н/АСА мякРНК после радиационного воздействия. Изменение количества копий нормальных хромосом ведет к незначительным изменениям экспрессии Н/АСА мякРНК. Наличие маркерных хромосом приводит к нарушению экспрессии Н/АСА мякРНК, что делает невозможным использование Н/АСА мякРНК, локализованных в аномальных хромосомах, в качестве маркеров радиорезистентности. Кроме того, при наличии маркерных хромосом снижается количество экспрессирующихся Н/АСА мякРНК в K562, несмотря на большее количество генетического материала.*

*Ключевые слова: семейство Н/АСА мякРНК, раковые клетки, маркерные хромосомы.*

**Введение.** Все большее значение в патофизиологических процессах приобретают малые некодирующие РНК, одними из которых являются малые ядрышковые РНК (мяк(мяо)РНК). Литературные данные [1] свидетельствуют о том, что мякРНК обладают опухоль-супрессивными или онкогенными функциями при различных типах рака. МякРНК участвуют во многих биологических процессах рака, включая инвазию супрессоров роста и гибель клеток, активацию инвазии и метастазирования, а также ангиогенез и устойчивую пролиферативную передачу сигналов. Регуляция экспрессии мякРНК может способствовать достижению цели лечения рака. Например, опосредованное антисмысловыми олигонуклеотидами подавление экспрессии SNORA23 уменьшало рост опухоли, диссеминацию и метастазирование в печень при аденокарциноме протоков поджелудочной железы у мышей [2]. Wenjing Zhu et al. идентифицировали сигнатуру из девяти

мякРНК в качестве биомаркеров для прогнозирования рака яичников [3]. Возможно, в ближайшем будущем мякРНК станут одними из мишеней для лечения рака [1].

В своей предыдущей работе [4] мы исследовали влияние хромосомных нарушений на экспрессию мякРНК в радиорезистентной и радиочувствительной клеточных линиях после радиационного воздействия. Здесь мы сфокусировались на одном из семейств мякРНК. Большинство мякРНК можно разделить на два семейства: C/D и Н/АСА, названные в честь консервативных консенсусных частей, которые они содержат. Дополнительные РНК, такие как микроРНК (miRNAs), которые могут быть обнаружены в ядрышках, не рассматриваются как мякРНК. Некоторые малые РНК тельца Кахаля (скаРНК), обычно участвующие в направлении модификаций малых ядерных РНК (снРНК) сплайсосомы, содержат C/D, Н/АСА или оба типа консервативных блоков, а фрагмент РНК теломеразного ком-

плекса (hTR/TERC), участвующий в поддержании концов хромосом, содержит блок H/ACA [5]. Эти мякРНК широко распространены в различных хромосомах, при этом хромосома 1 содержит наибольшее количество мякРНК (188 мякРНК), за ней следует хромосома 15, в которой находится 183 мякРНК [6]. Биогенез C/D- и H/ACA-блоков мякРНК включает биосинтез и сборку малых ядрышковых рибонуклеопротеиновых частиц (мякРНП) с последующей их локализацией в тельцах Кахаля и ядрышках [1].

Основная функция H/ACA мякРНК – превращение специфических остатков уридина в псевдоуридин на рибосомальной РНК (рРНК). Псевдоуридин стабилизирует рРНК, тем самым потенциально влияя на структуру, белковый состав и функцию рибосомы [5, 7].

Возможно, экспрессия H/ACA мякРНК и биогенез H/ACA мякРНП изменяются в ответ на повышенную потребность в синтезе белка (при повышенных требованиях к клеточному росту). Например, несколько генов [7, 8], содержащих H/ACA мякРНК, включая DKC1, кодирующий псевдоуридинсинтазу дискерин, являются прямыми мишенями хорошо охарактеризованного онкогена и фактора транскрипции Мус [8]. Мутации дискерина и последующее снижение псевдоуридилрования рРНК характерны для X-сцепленного врожденного дискератоza (рибосомопатии), при этом у пациентов наблюдается явное увеличение восприимчивости к раку [9]. Мутанты дискерина и нарушение псевдоуридилрования снова связаны со сниженной IRES-зависимой трансляцией р53 мРНК. Дискерин также является частью теломеразного РНП, поскольку РНК TERC разделяет блок H/ACA с одноименным семейством мякРНК, а активация теломеразы является общим признаком многих видов рака. Отдельные мякРНК, особенно U3 или U8, необходимы для онкогенеза, их истощение приводит к противоопухолевому ответу посредством повышения уровня р53 и апоптоза, а затем к нарушению биогенеза рибосом [5].

Исследования показывают, что мякРНК играют критическую роль в микроокружении опухоли [10]. Псевдоуридин стабилизирует РНК. Наше исследование может показать, меняется ли экспрессия семейства H/ACA

мякРНК после радиационного воздействия и играют ли роль данные нуклеиновые кислоты в изменении радиочувствительности опухолевых клеток при хромосомных нарушениях.

**Цель исследования.** Изучение влияния хромосомных нарушений на экспрессию H/ACA мякРНК в радиорезистентной K562 и радиочувствительной HL-60 клеточных линиях после радиационного воздействия.

**Материалы и методы.** Объектами исследования являлись радиочувствительная клеточная линия промиелоцитарного лейкоза человека HL-60 и радиорезистентная клеточная линия хронической миелоидной лейкемии человека K562 (Институт цитологии РАН, г. Санкт-Петербург). Клетки культивировались при температуре 37 °С, содержании 5 % CO<sub>2</sub> и 98 % влажности. В экспериментах использовалась среда RPMI-1640 с L-глутамином («ПанЭко», Россия), содержащая 50 мкг/мл гентамицина («ПанЭко», Россия) и 10 % эмбриональную бычью сыворотку (PAA Laboratories GmbH, Австрия).

Клеточные линии подвергались  $\gamma$ -облучению в дозе 4 Гр (энергия фотонов 10 МэВ) линейным ускорителем Elekta Synergy (Elekta, Швеция). Облучение происходило при комнатной температуре и длилось 55 с. Перед облучением клетки переносились в 6-луночные планшеты. Транспортировка планшетов с клеточными культурами до места облучения и обратно производилась в термостатном контейнере при температуре 37 °С. Все эксперименты проводились во время логарифмической фазы роста клеток. Манипуляции с контрольной группой были аналогичны манипуляциям с экспериментальной группой, за исключением облучения.

Выживаемость клеток оценивалась с использованием смеси флуоресцентных красителей – пропидиум йодида и акридинового оранжевого. Анализ окрашенных клеток проводился с помощью методов флуоресцентной микроскопии [12].

Тотальная РНК выделялась из клеток набором Absolutely RNA miRNA Kit (Agilent Technologies, США) через 1, 4 и 24 ч после облучения. Качество выделенной РНК оценивалось по соотношению 18S/28S РНК капиллярным электрофорезом Agilent 2100 Bioanalyzer

(Agilent Technologies, США). Для эксперимента отбирались образцы с индексом сохранности РНК  $RIN > 8,0$ . Библиотеки кДНК из мягРНК готовились с использованием набора NEBNext Small RNA Library Prep Set (NEB, Великобритания). Очистка библиотек кДНК мягРНК осуществлялась в 6 % полиакриламидном геле с помощью электрофореза. Из геля вырезались участки кДНК соответствующих мягРНК между 145 и 160 п.н. и выделялись кДНК. Во всех полученных библиотеках мягРНК количество кДНК измерялось флуорометром Qubit (Invitrogen, США). Из каждой библиотеки отобраны эквивалентные количества (2 нМ) образца для пула библиотек, который секвенировался с помощью системы высокопроизводительного секвенирования MiSeq System (Illumina, США) с использованием набора для одноконцевого чтения 150 п.н.

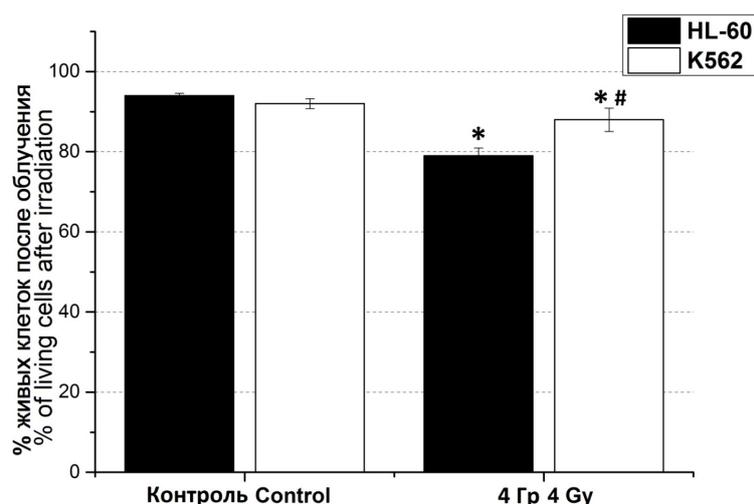
После секвенирования получились файлы формата FASTQ. Обработка данных осуществлялась с использованием сервиса GenXPro omiRas. В результате формировались таблицы с данными, которые включали название Н/АСА мягРНК и нормализованное на  $10^5$  прочтений количество Н/АСА мягРНК. При обработке полученных данных вычислялось количество дифференциально экспрессирующихся Н/АСА мягРНК и количество одноименных дифферен-

циально экспрессирующихся Н/АСА мягРНК в двух клеточных линиях через 1, 4 и 24 ч после облучения. Величина экспрессии Н/АСА мягРНК выражалась через  $\log_2$  отношения нормализованной экспрессии мягРНК в опыте к аналогичному показателю в контроле ( $\log_2 fc$ ).

Определение локализации Н/АСА мягРНК в хромосомах проводилось с использованием базы данных National Center for Biotechnology Information Search data base (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>).

Каждый эксперимент проводился в трех повторах. Результаты представлялись как среднее значение и стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ). Для оценки статистической значимости различий применялся t-критерий Стьюдента для парных переменных. Различия между группами считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** На рис. 1 показан процент живых клеток после однократного облучения в дозе 4 Гр раковых клеточных линий HL-60 и K562 от общего числа. Доля живых клеток в клеточной линии HL-60 в контроле составила 94 %. После радиационного воздействия данный показатель снизился до 79 %. В радиорезистентной клеточной линии K562 доля выживших клеток от общего количества клеток снизилась с 92,5 % до 88 %.



**Рис. 1.** Процент живых клеток в контроле и после радиационного облучения в дозе 4 Гр в клеточных линиях HL-60 и K562.

\* – статистически значимые отличия по отношению к контролю;

# – статистически значимые отличия по отношению к клеточной линии HL-60 ( $p < 0,05$ )

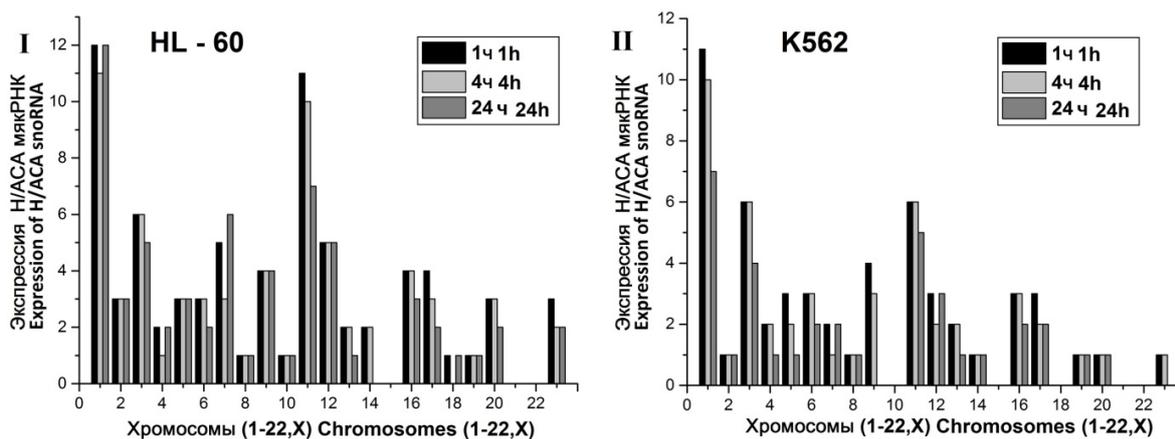
**Fig. 1.** Percentage of living cells in the control and after radiation exposure (4 Gy) in HL-60 and K562 cell lines.

\* – the differences are statistically significant compared to the control;

# – the differences are statistically significant compared to HL-60 cell line,  $p < 0,05$

Количество типов экспрессирующихся мЯКРНК, локализованных в каждой хромосоме, в каждой точке эксперимента представлено на рис. 2. В клеточной линии K562 наибольшее количество экспрессирующихся РНК локализовано в 1, 3, 17-й хромосомах, а в клеточной линии HL-60 – в 1-й и 11-й хромо-

сомах. В обеих клеточных линиях есть хромосомы, в которых мЯКРНК не экспрессируются, например 15, 21 и 22-я. Распределение экспрессирующихся Н/АСА мЯКРНК по хромосомам в клеточных линиях различается и изменяется в течение эксперимента.



**Рис. 2.** Количество экспрессирующихся Н/АСА мЯКРНК в зависимости от хромосомной локализации в клеточных линиях HL-60 (I) и K562 (II) через 1, 4 и 24 ч после облучения

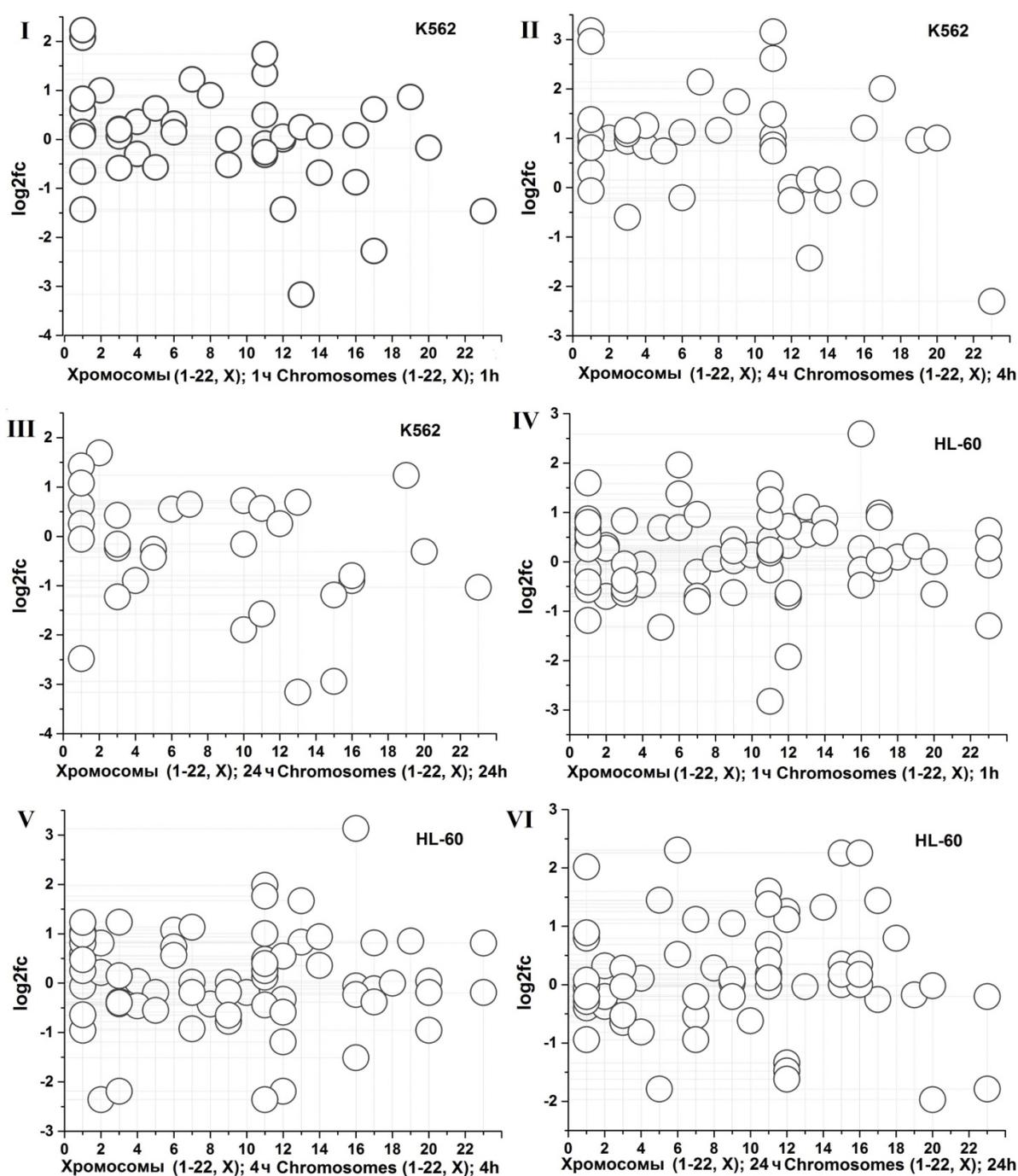
**Fig. 2.** The number of expressed H/ACA snoRNAs depending on the chromosomal localization in HL-60 (I) and K562 (II) cell lines (1, 4 and 24 hours after irradiation)

На рис. 3 представлен разброс значений экспрессии (выраженных через  $\log_2fc$ ) Н/АСА мЯКРНК, распределенных в соответствии с их локализацией в хромосомах, в клеточных линиях HL-60 и K562. В клеточной линии K562 во всех точках эксперимента (рис. 3, I–III) Н/АСА мЯКРНК имеют более широкий разброс значений  $\log_2fc$  (от -1 до +1 через 1 ч после облучения, от -1 до +2 через 4 ч, от -2 до +1 через 24 ч), что говорит о значительных отличиях в экспрессии Н/АСА мЯКРНК после радиационного воздействия в сравнении с контрольной группой. Клеточная линия HL-60 характеризуется меньшим разбросом значений  $\log_2fc$ , их основное количество сосредоточено в интервале от -1 до +1,5 через 1, 4 и 24 ч после облучения (рис. 3, IV–VI).

Таким образом, изменения экспрессии Н/АСА мЯКРНК в клеточных линиях K562 и HL-60 характерны для всех хромосом. Наибольшие отличия в значениях  $\log_2fc$  экспрессирующихся мЯКРНК зафиксированы в кле-

точной линии K562 на протяжении всего эксперимента.

На рис. 4 представлен кластерный анализ экспрессии Н/АСА мЯКРНК, локализованных в хромосомах 3, 5 и 11 в клеточных линиях K562 и HL-60: I и II – кластеризация экспрессирующихся Н/АСА мЯКРНК, локализованных в хромосоме 3, в клеточных линиях K562 и HL-60 соответственно; III – кластеризация экспрессирующихся Н/АСА мЯКРНК, локализованных в хромосоме 5, в клеточной линии K562 (трисомия хромосомы 5); IV – кластеризация экспрессирующихся Н/АСА мЯКРНК, локализованных в хромосоме 5, в клеточной линии HL-60 (моносомия хромосомы 5); V – кластеризация экспрессирующихся Н/АСА мЯКРНК, локализованных в хромосоме 11, в клеточной линии K562 (трисомия хромосомы 11, маркерная хромосома); VI – кластеризация экспрессирующихся Н/АСА мЯКРНК, локализованных в хромосоме 11, в клеточной линии HL-60 (две нормальные хромосомы 11).



**Рис. 3.** Анализ экспрессии H/ACA мякРНК в зависимости от хромосомной локализации после радиационного воздействия в дозе 4 Гр в сравнении с контролем

**Fig. 3.** Dynamics of H/ACA snoRNA expression depending on chromosomal localization after radiation exposure (4 Gy) compared to the control

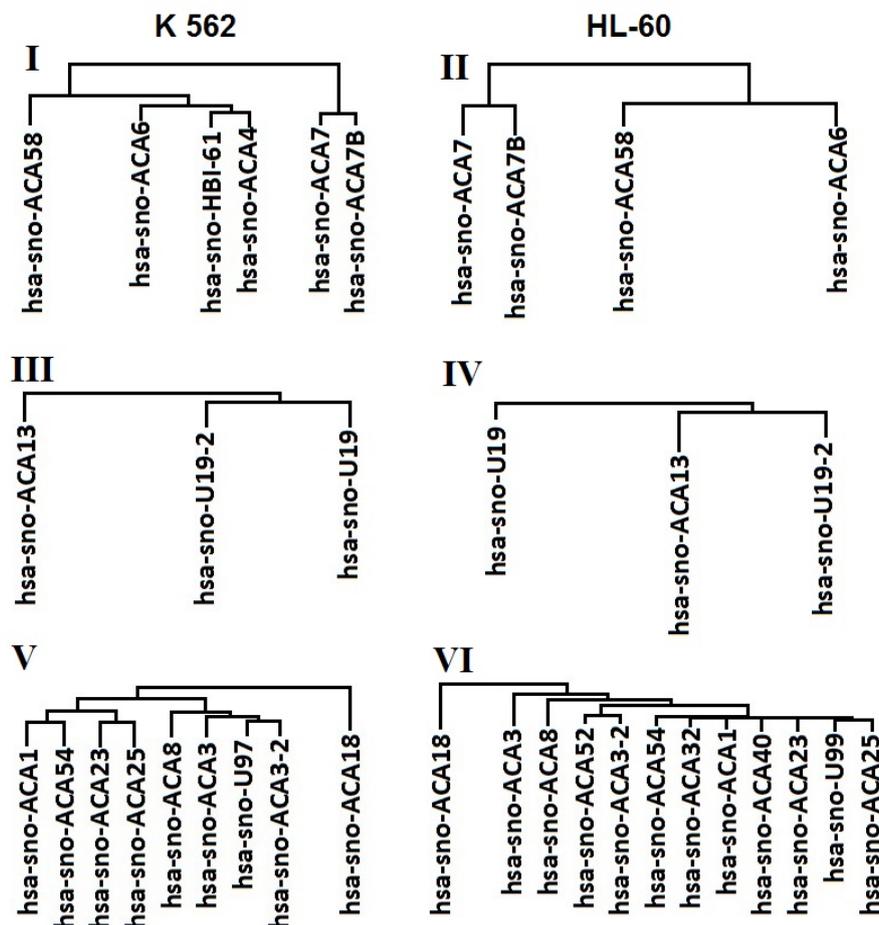
Как видно из рис. 4, экспрессия H/ACA мякРНК в хромосоме 3 в рассматриваемых клеточных линиях, которые имеют по две нормальные хромосомы из каждой пары, примерно одинаковая. В хромосоме 5, в которой у клеточной линии K562 выявлена трисомия,

а у клеточной линии HL-60 – моносомия, виды и кластеризация H/ACA мякРНК также имеют лишь незначительные отличия.

Однако в хромосоме 11 кластеризация и виды экспрессирующихся H/ACA мякРНК достаточно сильно отличаются. В K562 – 9 H/ACA

мякРНК (помимо общих Н/АСА мякРНК экспрессируется *has-sno-U97*), а в HL-60 – 12 Н/АСА мякРНК (отличается от K562 экспрессией *has-sno-ACA52*, *has-sno-ACA32*,

*has-sno-ACA40*, *has-sno-U90*). Наблюдаемые различия в кластеризации и типах экспрессирующихся Н/АСА мякРНК говорят о влиянии хромосомных мутаций на экспрессию генов.



**Рис. 4.** Кластерный анализ экспрессии Н/АСА мякРНК, локализованных в хромосомах 3 (I, II), 5 (III, IV) и 11 (V, VI), в клеточных линиях K562 и HL-60

**Fig. 4.** Cluster analysis of H/ACA snoRNA expression localized in 3 (I, II), 5 (III, IV), and 11 (V, VI) chromosomes, K562 and HL-60 cell lines

**Обсуждение.** В данной работе были использованы две раковые клеточные линии лейкемии, которые имеют разную чувствительность к радиационному воздействию и разный уровень хромосомных аномалий. Клеточная линия HL-60 характеризуется небольшим количеством геномных аномалий (моносомия хромосом 5, 15 и X, трисомия хромосомы 18) и обладает умеренной радиочувствительностью [12]. Клеточная линия K562 имеет 14 геномных мутаций (моносомия хромосом 7, 12, 13, 17, 19, X, трисомия хромосом 1, 4, 5,

8, 11, 15, 16, нулисомия хромосомы 9) и маркерную хромосому 21 и является менее радиочувствительной [13]. Подобные различия в геноме будут влиять на экспрессию всех генов. По данным наших экспериментов, около половины всех Н/АСА мякРНК в клетках K562 и HL-60 изменяют свою экспрессию после радиационного воздействия в дозе 4 Гр, литературные данные также свидетельствуют о том, что измененная экспрессия – это часть сложной реакции в клетках после облучения [14]. Анализ экспрессии мякРНК с учетом хромосом-

ной локализации после радиационного воздействия показал, что изменения в количестве экспрессирующихся Н/АСА мякРНК характерны для большинства хромосом (рис. 2). Наибольшие отличия в профиле экспрессии Н/АСА мякРНК наблюдаются в радиорезистентной клеточной линии K562 (рис. 2).

В нашей работе было показано, что клеточная линия K562 экспрессирует меньшее количество Н/АСА мякРНК по сравнению с клеточной линией HL-60 (рис. 2 и 3), хотя и имеет большее количество генетического материала. Увеличение количества генетического материала в клеточной линии K562 связано с наличием большого числа трисомий и маркерной хромосомы. Однако эти хромосомы, появившиеся в результате геномных мутаций и хромосомных aberrаций, обладают нарушенной функциональной целостностью, что в конечном итоге сказывается на снижении их функциональной активности [15]. Показано, что Н/АСА мякРНК участвуют в биогенезе псевдоуридина, который в свою очередь препятствует генетическим изменениям в клетках, делает их более устойчивыми через стабильность рибосомальной РНК [16]. Следовательно, увеличение количества экспрессирующихся Н/АСА мякРНК можно связать с генетически более стабильной клеточной линией HL-60.

На рис. 4 (I и II) показаны экспрессирующиеся Н/АСА мякРНК, локализованные в хромосоме 3 клеточных линий K562 и HL-60. Обе клеточные линии имеют по две нормальные копии хромосомы 3. Кластеризация Н/АСА мякРНК в обеих клеточных линиях схожа, при этом экспрессируются одинаковые Н/АСА мякРНК. Аналогичные результаты получены нами и для других нормальных хромосом клеточных линий K562 и HL-60 (хромосомы 14 и 20). Данные результаты говорят о том, что экспрессия Н/АСА мякРНК, локализованных в нормальных хромосомах родственных клеточных линий, может иметь лишь незначительные отличия.

Количество, кластеризация и типы экспрессирующихся Н/АСА мякРНК, локализованных в хромосоме 5, в двух исследуемых клеточных линиях одинаковы. Экспрессия Н/АСА мякРНК при наличии трисомии и мо-

носомии отличается незначительно (рис. 4). Это обусловлено отсутствием функциональных перестроек внутри хромосомы при данных видах хромосомных аномалий. Поэтому можно предположить, что регуляция экспрессии генов должна быть такая же, как и у нормальных хромосом.

Для дальнейшего анализа была выбрана хромосома 11, которая представлена в клеточной линии HL-60 двумя нормальными копиями, а в K562 тремя нормальными копиями хромосомы 11 и маркерной хромосомой. В наших экспериментах было продемонстрировано, что при наличии дополнительной маркерной хромосомы экспрессия Н/АСА мякРНК и кластеризация существенно отличаются по сравнению с нормальной хромосомой 11 (рис. 4, V и VI). Подобная картина наблюдается и при сравнении экспрессии Н/АСА мякРНК других нормальных хромосом клеточной линии HL-60 с аномальными хромосомами клеточной линии K562 (хромосомы 2, 6, 17, 19, 22). О маркерных хромосомах и их влиянии на экспрессию генов у людей известно немного. Исследования сперматозоидов с маркерными хромосомами показали, что данное нарушение приводит к изменению экспрессии генов и бесплодию [17], у пациентов с маркерными хромосомами наблюдаются отклонения в развитии и различные патологии [18]. Приведенные выше данные свидетельствуют о том, что маркерные хромосомы оказывают значительное влияние на экспрессию Н/АСА мякРНК и экспрессию генов в целом. Но из-за большого разнообразия маркерных хромосом соотнести определенную маркерную хромосому с конкретным нарушением или заболеванием достаточно трудно.

**Заключение.** Проанализировав динамику экспрессии семейства Н/АСА мякРНК в раковых клеточных линиях K562 и HL-60, можно сделать вывод, что характер и изменение экспрессии в ответ на ионизирующее облучение в наших экспериментах могут зависеть от наличия хромосомных аномалий. Трисомии и моносомии не оказывают такого существенного влияния на экспрессию Н/АСА мякРНК, как наличие маркерных хромосом. Маркерные хромосомы приводят к нарушению экспрессии Н/АСА мякРНК, что делает невоз-

возможным использование H/ACA мякРНК, локализованных в аномальных хромосомах, в качестве маркеров радиорезистентности.

Данное исследование позволяет ближе подойти к пониманию значения нарушений

экспрессии H/ACA мякРНК для использования их в качестве маркеров для лечения онкологических заболеваний человека и будет способствовать дальнейшему развитию персонализированной медицины.

*Работа выполнена при поддержке Министерства образования и науки РФ в рамках государственного задания № 0830-2020-0008.*

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

### Литература

1. Liang J., Wen J., Huang Z., Chen X.P., Zhang B.X., Chu L. Small Nucleolar RNAs: Insight Into Their Function in Cancer. *Front Oncol.* 2019; 9: 587.
2. Cui L., Nakano K., Obchoei S. Small Nucleolar Noncoding RNA SNORA23, Up-Regulated in Human Pancreatic Ductal Adenocarcinoma, Regulates Expression of Spectrin Repeat-Containing Nuclear Envelope 2 to Promote Growth and Metastasis of Xenograft Tumors in Mice. *Gastroenterology.* 2017; 153 (1): 292–306.e2.
3. Zhu W., Zhang T., Luan S. Identification of a novel nine-SnoRNA signature with potential prognostic and therapeutic value in ovarian cancer. *Cancer Med.* 2022; 11 (10): 2159–2170.
4. Rastorgueva E., Liamina D., Panchenko I. The effect of chromosome abnormalities on expression of SnoRNA in radioresistant and radiosensitive cell lines after irradiation. *Cancer Biomark.* 2022; 34 (4): 545–553.
5. Abel Y., Rederstorff M. SnoRNAs and the emerging class of sdRNAs: Multifaceted players in oncogenesis. *Biochimie.* 2019; 164: 17–21.
6. Dsouza V.L., Adiga D., Sriharikrishna S., Suresh P.S., Chatterjee A., Kabekkodu S.P. Small nucleolar RNA and its potential role in breast cancer - A comprehensive review. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2021; 1875 (1): 188501.
7. McMahon M., Contreras A., Holm M. A single H/ACA small nucleolar RNA mediates tumor suppression downstream of oncogenic RAS. *Elife.* 2019; 8: e48847.
8. McMahon M., Contreras A., Ruggero D. Small RNAs with big implications: new insights into H/ACA snoRNA function and their role in human disease. *Wiley Interdiscip Rev RNA.* 2015; 6 (2): 173–189.
9. Garus A., Autexier C. Dyskerin: an essential pseudouridine synthase with multifaceted roles in ribosome biogenesis, splicing, and telomere maintenance. *RNA.* 2021; 27 (12): 1441–1458.
10. Cai C., Peng Y., Shen E. Identification of tumour immune infiltration-associated snoRNAs (TIIsno) for predicting prognosis and immune landscape in patients with colon cancer via a TIIsno score model. *EBio Medicine.* 2022; 76: 103866.
11. Mascotti K., McCullough J., Burger S.R. HPC viability measurement: Trypan blue versus acridine orange and propidium iodide. *Transfusion.* 2000; 40: 693–696.
12. Liang J.C., Ning Y., Wang R.Y. Spectral karyotypic study of the HL-60 cell line: detection of complex rearrangements involving chromosomes 5, 7, and 16 and delineation of critical region of deletion on 5q31.1. *Cancer Genet Cytogenet.* 1999; 113 (2): 105–109.
13. Naumann S., Reutzel D., Speicher M., Decker H.J. Complete karyotype characterization of the K562 cell line by combined application of G-banding, multiplex-fluorescence in situ hybridization, fluorescence in situ hybridization, and comparative genomic hybridization. *Leuk Res.* 2001; 25 (4): 313–322.
14. Chaudhry M.A. Expression pattern of small nucleolar RNA host genes and long non-coding RNA in X-rays-treated lymphoblastoid cells. *Int J Mol Sci.* 2013; 14 (5): 9099–9110.
15. De Falco G., Ambrosio M.R., Fuligni F. Burkitt lymphoma beyond MYC translocation: N-MYC and DNA methyltransferases dysregulation. *BMC Cancer.* 2015; 15: 668.
16. Barozzi C., Zacchini F., Asghar S., Montanaro L. Ribosomal RNA Pseudouridylation: Will Newly Available Methods Finally Define the Contribution of This Modification to Human Ribosome Plasticity? *Front Genet.* 2022; 13: 920987.

17. *Slimani W., Jelloul A., Al-Rikabi A.* Small supernumerary marker chromosomes (sSMC) and male infertility: characterization of five new cases, review of the literature, and perspectives. *J Assist Reprod Genet.* 2020; 37 (7): 1729–1736.
18. *An N., Yu Y., Xi Q.* Molecular Characterization of Mosaicism for a Small Supernumerary Marker Chromosome Derived from Chromosome Y in an Infertile Male with Apparently Normal Phenotype: A Case Report and Literature Review. *Biomed ResInt.* 2019; 2019: 9398275.

*Поступила в редакцию 10.08.2022; принята 20.11.2022.*

#### **Авторский коллектив**

**Расторгуева Евгения Владимировна** – старший преподаватель кафедры общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии, младший научный сотрудник НИТИ им. С.П. Капицы, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: rastorgueva.e.v@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1518-4677>.

**Погодина Евгения Сергеевна** – кандидат биологических наук, научный сотрудник НИТИ им. С.П. Капицы, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: janeg1411@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-8183-5103>.

**Юрова Елена Валерьевна** – аспирант, младший научный сотрудник НИТИ им. С.П. Капицы, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: urovaev523@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7484-2671>.

**Белобородов Евгений Алексеевич** – аспирант, младший научный сотрудник НИТИ им. С.П. Капицы, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: beloborodov.evgeniy.a@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-5666-5154>.

**Сугак Дмитрий Евгеньевич** – инженер-исследователь НИТИ им. С.П. Капицы, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: dmitriysugak@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3276-8976>.

**Саенко Юрий Владимирович** – доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник НИТИ им. С.П. Капицы, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: saenkojuv@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4402-1482>.

**Фомин Александр Николаевич** – кандидат технических наук, директор, старший научный сотрудник НИТИ им. С.П. Капицы, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: mr.fominan@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0826-1857>.

#### **Образец цитирования**

*Расторгуева Е.В., Погодина Е.С., Юрова Е.В., Белобородов Е.А., Сугак Д.Е., Саенко Ю.В., Фомин А.Н.* Экспрессия H/ACA мякРНК в клеточных линиях с хромосомными нарушениями после облучения. Ульяновский медико-биологический журнал. 2022; 4: 149–159. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-4-149-159.

## **EXPRESSION OF H/ACA snoRNA IN CELL LINES WITH CHROMOSOMAL ABNORMALITIES AFTER IRRADIATION**

**E.V. Rastorgueva, E.S. Pogodina, E.V. Yurova, E.A. Beloborodov, D.E. Sugak, Yu.V. Saenko, A.N. Fomin**

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

*The H/ACA snoRNA family is involved in pseudouridine biogenesis. It prevents genetic changes in cells and makes them more stable due to ribosomal RNA characteristics. Therefore, the study of H/ACA snoRNA expression in cell lines with chromosomal disorders after irradiation is of particular interest.*

*The purpose of the study is to analyze the effect of chromosomal disorders on H/ACA snoRNA expression in radioresistant K562 and radiosensitive HL-60 cell lines after radiation exposure.*

*Materials and Methods.* K562 and HL-60 cell lines were exposed to radiation (4 Gy). H/ACA snoRNA expression was analyzed by NGS sequencing (1, 4, and 24 hours after irradiation).

*Results.* The authors revealed differences in H/ACA snoRNA expression by chromosomes in the studied cell lines, as well as the impact of chromosomal abnormalities on H/ACA snoRNA expression after radiation exposure. Changes in the copy number of normal chromosomes lead to minor changes in H/ACA snoRNA expression. Marker chromosomes disrupt H/ACA snoRNA expression. Thus, it becomes impossible to use H/ACA snoRNAs located in abnormal chromosomes as radioresistance markers. Moreover, marker chromosomes decrease the number of H/ACA snoRNAs expressed in K562, despite the greater amount of genetic material.

**Key words:** H/ACA snoRNA family, cancer cells, marker chromosomes.

The work is supported by the Ministry of Education and Science of the Russian Federation (project No. 0830-2020-0008).

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

## References

1. Liang J., Wen J., Huang Z., Chen X.P., Zhang B.X., Chu L. Small Nucleolar RNAs: Insight Into Their Function in Cancer. *Front Oncol.* 2019; 9: 587.
2. Cui L., Nakano K., Obchoei S. Small Nucleolar Noncoding RNA SNORA23, Up-Regulated in Human Pancreatic Ductal Adenocarcinoma, Regulates Expression of Spectrin Repeat-Containing Nuclear Envelope 2 to Promote Growth and Metastasis of Xenograft Tumors in Mice. *Gastroenterology.* 2017; 153 (1): 292–306.e2.
3. Zhu W., Zhang T., Luan S. Identification of a novel nine-SnoRNA signature with potential prognostic and therapeutic value in ovarian cancer. *Cancer Med.* 2022; 11 (10): 2159–2170.
4. Rastorgueva E., Liamina D., Panchenko I. The effect of chromosome abnormalities on expression of SnoRNA in radioresistant and radiosensitive cell lines after irradiation. *Cancer Biomark.* 2022; 34 (4): 545–553.
5. Abel Y., Rederstorff M. SnoRNAs and the emerging class of sdRNAs: Multifaceted players in oncogenesis. *Biochimie.* 2019; 164: 17–21.
6. Dsouza V.L., Adiga D., Sriharikrishna S., Suresh P.S., Chatterjee A., Kabekkodu S.P. Small nucleolar RNA and its potential role in breast cancer – A comprehensive review. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2021; 1875 (1): 188501.
7. McMahon M., Contreras A., Holm M. A single H/ACA small nucleolar RNA mediates tumor suppression downstream of oncogenic RAS. *Elife.* 2019; 8: e48847.
8. McMahon M., Contreras A., Ruggero D. Small RNAs with big implications: new insights into H/ACA snoRNA function and their role in human disease. *Wiley Interdiscip Rev RNA.* 2015; 6 (2): 173–189.
9. Garus A., Autexier C. Dyskerin: an essential pseudouridine synthase with multifaceted roles in ribosome biogenesis, splicing, and telomere maintenance. *RNA.* 2021; 27 (12): 1441–1458.
10. Cai C., Peng Y., Shen E. Identification of tumour immune infiltration-associated snoRNAs (TIIsno) for predicting prognosis and immune landscape in patients with colon cancer via a TIIsno score model. *EBio Medicine.* 2022; 76: 103866.
11. Mascotti K., McCullough J., Burger S.R. HPC viability measurement: Trypan blue versus acridine orange and propidium iodide. *Transfusion.* 2000; 40: 693–696.
12. Liang J.C., Ning Y., Wang R.Y. Spectral karyotypic study of the HL-60 cell line: detection of complex rearrangements involving chromosomes 5, 7, and 16 and delineation of critical region of deletion on 5q31.1. *Cancer Genet Cytogenet.* 1999; 113 (2): 105–109.
13. Naumann S., Reutzel D., Speicher M., Decker H.J. Complete karyotype characterization of the K562 cell line by combined application of G-banding, multiplex-fluorescence in situ hybridization, fluorescence in situ hybridization, and comparative genomic hybridization. *Leuk Res.* 2001; 25 (4): 313–322.
14. Chaudhry M.A. Expression pattern of small nucleolar RNA host genes and long non-coding RNA in X-rays-treated lymphoblastoid cells. *Int J Mol Sci.* 2013; 14 (5): 9099–9110.
15. De Falco G., Ambrosio M.R., Fuligni F. Burkitt lymphoma beyond MYC translocation: N-MYC and DNA methyltransferases dysregulation. *BMC Cancer.* 2015; 15: 668.

16. Barozzi C., Zacchini F., Asghar S., Montanaro L. Ribosomal RNA Pseudouridylation: Will Newly Available Methods Finally Define the Contribution of This Modification to Human Ribosome Plasticity? *Front Genet.* 2022; 13: 920987.
17. Slimani W., Jelloul A., Al-Rikabi A. Small supernumerary marker chromosomes (sSMC) and male infertility: characterization of five new cases, review of the literature, and perspectives. *J Assist Reprod Genet.* 2020; 37 (7): 1729–1736.
18. An N., Yu Y., Xi Q. Molecular Characterization of Mosaicism for a Small Supernumerary Marker Chromosome Derived from Chromosome Y in an Infertile Male with Apparently Normal Phenotype: A Case Report and Literature Review. *Biomed ResInt.* 2019; 2019: 9398275.

Received 10 August 2022; accepted 20 November 2022.

#### Information about the authors

**Rastorgueva Evgeniya Vladimirovna**, Senior Lecturer, Chair of General and Clinical Pharmacology with a Course in Microbiology, Junior Researcher, S.P. Kapitsa Technology Research Institute, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: rastorgueva.e.v@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1518-4677>.

**Pogodina Evgeniya Sergeevna**, Candidate of Sciences (Biology), Researcher, S.P. Kapitsa Technology Research Institute, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: janeg1411@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8183-5103>.

**Yurova Elena Valer'evna**, Post-graduate Student, Junior Researcher, S.P. Kapitsa Technology Research Institute, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: urovaev523@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7484-2671>.

**Beloborodov Evgeniy Alekseevich**, Post-graduate Student, Junior Researcher, S.P. Kapitsa Technology Research Institute, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: beloborodov.evgeniy.a@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5666-5154>.

**Sugak Dmitriy Evgen'evich**, Research Engineer, S.P. Kapitsa Technology Research Institute, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: dmitriysugak@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3276-8976>.

**Saenko Yuriy Vladimirovich**, Doctor of Sciences (Biology), Professor, Leading Researcher, S.P. Kapitsa Technology Research Institute, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: saenkoyv@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4402-1482>.

**Fomin Aleksandr Nikolaevich**, Candidate of Sciences (Technical Sciences), Director, Senior Researcher, S.P. Kapitsa Technology Research Institute, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: mr.fominan@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0826-1857>.

#### For citation

Rastorgueva E.V., Pogodina E.S., Yurova E.V., Beloborodov E.A., Sugak D.E., Saenko Yu.V., Fomin A.N. Ekspressiya H/ACA myakRNK v kletochnykh liniyakh s khromosomnymi narusheniyami posle oblucheniya [Expression of H/ACA snoRNA in cell lines with chromosomal abnormalities after irradiation]. *Ul'yanskiy mediko-biologicheskiy zhurnal.* 2022; 4: 149–159. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-4-149-159 (in Russian).

## ИНФОРМАЦИЯ О ЖУРНАЛЕ

1. В журнале публикуются результаты научных исследований в области медицины, биологии, экологии и здоровьесберегающих технологий. Редакцией принимаются научные обзоры, статьи, оригинальные научные сообщения, методические статьи, рецензии и хроника научных событий.

В журнале публикуются материалы по следующим научным специальностям: 1.5.5. Физиология человека и животных (медицинские науки), 1.5.15. Экология (биологические науки), 1.5.15. Экология (медицинские науки), 1.5.22. Клеточная биология (медицинские науки), 1.5.24. Нейробиология (медицинские науки), 3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки), 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (биологические науки), 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки), 3.1.9. Хирургия (медицинские науки), 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки), 3.1.20. Кардиология (медицинские науки), 3.1.21. Педиатрия (медицинские науки), 3.1.24. Неврология (медицинские науки).

2. Публикация материалов для аспирантов осуществляется бесплатно.

3. Поступление статьи в редакцию подтверждает полное согласие автора с правилами журнала.

4. Материалы проходят рецензирование специалистов, отбираемых редакционной коллегией, и публикуются после получения положительного отзыва рецензентов и членов редакционной коллегии. Редакция оставляет за собой право производить сокращения или стилистические изменения текста, не затрагивающие содержательной стороны статьи, без согласования с автором(ами).

5. Представляемые в редакцию рукописи не могут быть опубликованы ранее в других изданиях (издательствах) или одновременно направлены в другие издания (издательства) для опубликования. Ставя свою подпись под статьей, автор тем самым передает права на издание статьи редакции, гарантирует, что статья оригинальная.

6. Редакция оставляет за собой право отклонить материалы, не отвечающие тематике журнала и оформленные не по правилам.

## ПРАВИЛА ПРЕДСТАВЛЕНИЯ И ОФОРМЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ СТАТЕЙ АВТОРАМИ ИЗЛОЖЕНЫ НА САЙТЕ

<http://www.ulsu.ru/com/institutes/imephc/ulmedbio/>

Рукописи направлять в адрес редакции:  
432017, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, д. 42,  
Ульяновский государственный университет,  
Институт медицины, экологии и физической культуры,  
профессор М.В. Балыкин.

Телефон: 8 (8422) 27-24-51 (добавочный – 1);  
e-mail: [ulsubook@yandex.ru](mailto:ulsubook@yandex.ru)